

1/9/1

DIALOG(R) File 351:Derwent

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

002008509

WPI Acc No: 1978-21532A/197812

1-Phenyl-aza-bicyclo-hexane derivs. - useful as analgesics, and their intermediates

Patent Assignee: AMERICAN CYANAMID CO (AMCY )

Number of Countries: 017 Number of Patents: 033

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
BE 858683	A	19780314				197812 B
DE 2740562	A	19780323				197813
NL 7709691	A	19780317				197813
SE 7710367	A	19780410				197817
JP 53037656	A	19780406				197820
DK 7704075	A	19780501				197821
FR 2375212	A	19780825				197839
US 4118393	A	19781003				197841
US 4118417	A	19781003				197841
US 4131611	A	19781226				197902
DD 133943	A	19790131				197914
ZA 7704821	A	19790209				197918
US 4196120	A	19800401				198015
US 4231935	A	19801104				198047
GB 1590901	A	19810610				198124
GB 1590902	A	19810610				198124
GB 1590903	A	19810610				198124
HU 19956	T	19810528				198124
DK 8004384	A	19810720				198133
DK 8004385	A	19810720				198133
SU 786891	A	19801208				198135
AT 7706615	A	19811015				198145
AT 8002882	A	19811015				198145
CA 1124721	A	19820601				198225
SE 8203437	A	19821011				198243
IL 52700	A	19830515				198329
CH 637929	A	19830831				198338
CH 637931	A	19830831				198338
JP 86029341	B	19860705				198631
JP 61171443	A	19860802				198637
SE 452610	B	19871207				198751
DE 2740562	C	19890503				198918
NL 189041	B	19920716	NL 779691	A	19770902	199231

Priority Applications (No Type Date): US 77809341 A 19770623; US 76723402 19760915; US 77809339 A 19770623; US 77809340 A 19770623

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
NL 189041	B		17	C07D-209/94	

Abstract (Basic): BE 858683 A /

(A) Optically active aza-bicyclohexanes of formulae (I) their mirror images, racemates and pharmaceutically acceptable salts are new:- (where (a) X is H, linear 1-8C alkyl or or CnH2nR1. n is 1-3. R1 is phenyl or p-fluorobenzoyl and ring A is opt. monoor di-substd. by halo, 1-5C alkyl (linear or branched once), 1-6C alkoxy, CF3, NO2, NH2 acetamido or OH.).

Other named cpds., of formula (I) are where (b) X is as above but R1 is mono- or bis-halophenyl or aminophenyl. Ring A is mono- or di-substd. by phenyl, halophenyl, 1-6C alkoxyethyl or 3-6C cycloalkyl. and where (c) X is 3-6C cycloalkyl-methyl, 3-6C alkenyl or alkynyl. Ring a is mono- or di-substd. by halo, 1-6C linear alkyl, 1-6C alkoxy,

BEST AVAILABLE COPY

CF3, NO2, NH2, aceto or OH.

Another new optically active aza-bicyclo hexane is of formula (d) (II) where X is as X in (a); and ring (A) is unsubstd. or substd. as in (c). R is H or 1-3C alkyl,  $\geq 1$  of them being alkyl). (B) Also new are intermediates of formula (III); (IV), (V) and (VI) in optically active forms, and for (VI) their mirror images or racemates.

In (III), X is H or 1-8C alkyl and A is monosubstd. by 1-6C alkyl. In (IV), R'1 is H or 1-6C alkyl and A is as far (III). In (V), X2 is a labile electronegative gp. and A is monosubstd. by halo, 1-6C linear alkyl, 1-6C alkoxy, CF3, NO2, NH2, acetamido or OH. In (VI) one Q is oxo, the other is 2H; and A is unsubstd. or as far (I) (c).).

(I) and (IIe are analgesics generally given orally at unit doses at 50-250 mg. A specifically named cpd., is 1-(p-chlorophenyl)-3-aza-bicyclo [3,1,0] - hexane hydrochloride.

Title Terms: PHENYL; AZA; BI; CYCLO; HEXANE; DERIVATIVE; USEFUL; ANALGESIC; INTERMEDIATE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-209/94

International Patent Class (Additional): A61K-031/40; C07B-057/00;

C07C-021/24; C07C-039/24; C07C-043/21; C07C-061/35; C07C-143/68;

C07D-221/22; C07D-471/08

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D04; B10-A09B; B10-B04A; B10-C02; B10-D03;

B10-E02; B10-G02; B10-G03; B10-H01; B10-H02A; B10-H02B; B10-H02C;

B10-H02D; B10-H02E; B10-H02F; B12-D01

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* M121 M111 M123 M113 M129 M119 M139 M149 M282 M283 M210 M211 M212  
M213 M214 M215 M216 M231 M232 M233 M240 M260 M270 M281 M311 M312  
M313 M314 M315 M332 M331 M321 M322 M320 M280 M342 M340 M344 M350  
M370 M391 M392 D690 G100 M533 M532 M531 G621 G622 G623 G051 G699  
G553 G541 G542 G543 G530 G050 G599 H141 H142 H143 J341 J342 H401  
H441 H442 H443 H444 H341 H342 H343 H541 H542 H543 H581 H582 H583  
H584 H589 H601 H608 H609 H685 H602 H603 H600 M640 M650 M511 M520  
P411 M540 M541 M542 M710 M412 M902

\*02\* H1 H2 M121 M111 M123 M113 M129 M119 M132 M139 M149 M282 M283 M210  
M220 M231 M232 M233 M240 M260 M270 M281 M311 M312 M313 M314 M315  
M332 M331 M321 M322 M323 M280 M342 M340 M343 M344 M350 M380 M370  
M391 M392 M393 D690 G221 G299 G100 G040 M150 M533 M532 M531 G621  
G622 G623 G051 G699 G563 G553 G541 G542 G543 G530 G050 G599 H141  
H161 H181 H142 H143 H201 J341 J342 H401 H441 H442 H443 H444 J581  
H341 H342 H343 H541 H542 H543 H581 H582 H583 H584 H589 H601 H608  
H609 H685 H602 H603 H600 H721 H730 H731 M640 M650 M511 M520 P411  
M540 M541 M542 M710 M412 M902

\*03\* J5 M123 M113 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M231  
M232 M233 M240 M270 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M320 D690 G100  
M531 H212 H213 J522 M511 M520 M540 M710 M412 M902

\*04\* J2 M123 M113 M282 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M231 M232 M233  
M240 M270 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M320 M531 G530 J251 J252  
M510 M520 M541 M710 M414 M902

\*05\* J1 M123 M113 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M231 M232 M233 M240  
M281 M311 M312 M313 M314 M315 M320 M531 G530 J152 J153 M510 M520  
M541 M710 M414 M902

\*06\* K0 M123 M113 M282 M283 M210 M231 M232 M233 M240 M260 M270 M281 M311  
M332 M322 M323 M280 M342 M340 M344 M350 M370 M392 C316 M533 M531  
G530 K442 K499 H141 J321 H401 H441 H341 H541 H543 H601 H609 H685  
H602 H603 H600 M510 M520 M541 M710 M414 M902

\*07\* H6 M123 M113 M210 M231 M232 M233 M240 M260 M270 M281 M311 M332 M331  
M322 M323 M280 M342 M340 M344 M350 M391 M392 M531 G530 H141 J341  
H401 H441 H341 H541 H542 H543 H601 H608 H609 H685 H602 H603 H604  
M510 M520 M541 M710 M414 M902

\*08\* J5 M125 M115 M282 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M231 M232 M233  
M240 M260 M270 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M332 M331 M321 M322  
M320 M280 M340 M344 M350 M391 M392 D690 G100 M531 H141 H142 H143  
J341 J342 H401 H441 H442 H443 H444 J521 H341 H342 H343 H541 H542

H543 H601 H608 H609 H685 H602 H603 H600 M511 M520 M710 M41  
M902

Ring Index Numbers: 00690

?



N° 858.683

MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Classif. Internat.: C 07 D / A 61 K

Mis en lecture le: 14-03-1978

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 14 septembre 1977 à 15 h 25

au Service de la Propriété industrielle;

# ARRETE :

Article 1. — Il est délivré à la D<sup>te</sup> dite : AMERICAN CYANAMID COMPANY,  
Wayne, New Jersey, (Etat-Unis d'Amérique),

repr. par les D<sup>rs</sup> Eugène & Brumelles,

un brevet d'invention pour le procédé de préparation,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées  
aux Etats-Unis d'Amérique le 15 septembre 1976, n° 723 402 et le  
23 juin 1977 sous les n°s 809.339, 809.340 et 809.341 au nom de  
W.J. Ranshawe, J.W. Epstein, L.S. Crawley, C.M. Hofmann et  
S.R. Safir dont elle est l'ayant cause.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et  
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit  
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention  
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui  
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 14 mars 1978.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

A. SCHURMANS



Case 25,239  
B 70 701 MJM

## DESCRIPTION

jointe à une demande de

## BREVET BELGE

déposées par la société dite :

AMERICAN CYANAMID COMPANY

ayant pour objet les antibiotiques et produits de leur  
préparation

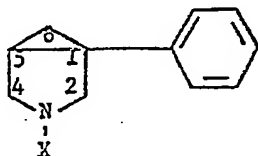
---

Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

Priorité de quatre demandes de brevet déposées aux Etats-Unis  
d'Amérique le 15 septembre 1976 sous le n° 723 402 et le  
23 juin 1977 sous les n°s 809 339, 809 340 et 809 341 toutes  
aux noms de W.J. FANSHAW, J.W. EPSTEIN, L.S. CRAWLEY,  
C.M. HOFMANN et S.R. SAFIR

La présente invention concerne des azabicyclohexanes et des procédés de leur préparation.

Le premier mode de réalisation de l'invention concerne des composés optiquement actifs de formule :



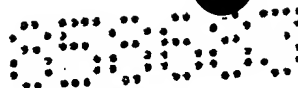
où le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par des radicaux halogéno, alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_6$ , alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_8$  ou un fragment de formule  $C_nH_{2n+1}$ , où n est égal à 1, 2 ou 3, et  $R_1$  représente un radical phényle ou p-fluorobenzoyl ; leur mélange racémique ; leur isomère énantiomère ; et leurs sels non toxiques convenant en pharmacie.

Dans ce premier mode de réalisation de l'invention, on préfère les composés dont le fragment phényle est disubstitué par des radicaux halogéno, alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_6$ , alcoxy à chaîne droite en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; et X a la même définition que précédemment.

Un second mode de réalisation préféré du premier mode de réalisation est constitué par les composés où le fragment phényle est non substitué ou monosubstitué par un radical halogéno, alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_6$ , alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy, et X a la même définition que précédemment.

Un mode de réalisation particulièrement préféré du second mode de réalisation préféré est constitué par les composés où X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_8$ .

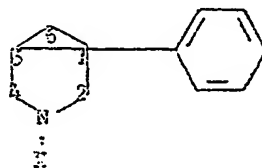
Un autre mode de réalisation préféré du mode de réalisation particulièrement préféré est constitué par les composés dont le fragment phényle est substitué en position para ou méta par un radical alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_6$ , halogéno ou trifluorométhyle ; et X a la même définition que précédemment.



Un autre mode de réalisation préféré du mode de réalisation précédent est constitué par les composés dont le fragment phényle est substitué en position méta ou para par un radical méthyle, éthyle, chloro, fluoro, bromo ou trifluorométhyle ; et X a la même définition que précédemment.

Un mode de réalisation particulièrement préféré du mode de réalisation préféré précédent consiste en les composés dont le fragment phényle a la même définition que précédemment ; et X représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

Le second mode de réalisation de l'invention consiste en les composés optiquement actifs de formule :



où le fragment phényle est mono- ou disubstitué par le radical phényle, halogénophényle, alcoxy ( $C_1-C_6$ )méthyle ou cycloalkyle en  $C_3-C_6$  ; X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1-C_6$  à chaîne droite, ou un cycloalkyle en  $C_3-C_6$  ; ou un radical halogénophényle, bis-halogénophényle ou aminophényle ; leur énantiomère, leur image spéculaire ; et leurs sels non toxiques convenant en pharmacie.

Un mode de réalisation préféré du second mode de réalisation consiste en les composés dont le fragment phényle est disubstitué par un radical phényle, halogénophényle, alcoxy ( $C_1-C_6$ )méthyle ou cycloalkyle en  $C_3-C_6$  ; et X a la même définition que précédemment.

Un second mode de réalisation préféré du second mode de réalisation consiste en les composés dont le fragment phényle est monosubstitué par un radical phényle, halogénophényle, alcoxy ( $C_1-C_6$ )méthyle et cycloalkyle en  $C_3-C_6$  ; et X a la même définition que précédemment.

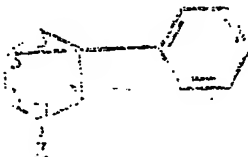
Un mode de réalisation particulièrement préféré du second mode de réalisation consiste en les composés où X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_6$ .

Un mode de réalisation particulièrement préféré du mode de réalisation précédent consiste en les composés dont le fragment phényle est substitué en position para ou méta par un radical phényle, halogénophényle ou alcoxy( $C_1-C_6$ )méthyle ; et X a la définition précédemment indiquée.

Un autre mode de réalisation préféré du mode de réalisation précédent consiste en les composés dont le fragment phényle est substitué en position para ou méta par un radical phényle, monochlorophényle, dichlorophényle, méthoxyméthyle ou éthoxyméthyle ; et X a la même définition que précédemment.

Un mode de réalisation particulièrement préféré du mode de réalisation précédent consiste en les composés dont le fragment phényle est substitué comme précédemment indiqué ; et X représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

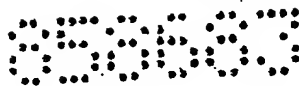
Le troisième mode de réalisation des composés de l'invention consiste en les composés optiquement actifs de formule :



où le fragment phényle est mono- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_6$ , alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; X représente un radical cycloalkyl( $C_3-C_6$ )méthyle, aléynyle en  $C_3-C_6$  ou aléynyle en  $C_3-C_6$  ; leur mélange racémique ; leur image spéculaire et leurs sels non toxiques convenant en pharmacie.

Un mode de réalisation préféré du troisième mode de réalisation consiste en les composés dont le fragment phényle est disubstitué par un radical halogéno, alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_6$ , alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; et X a la même définition que précédemment.

Un second mode de réalisation préféré du troisième mode de réalisation consiste en les composés dont le fragment phényle est non substitué ou monosubstitué par un radical halogéno, alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_6$ , alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; et X a la même définition que précédemment.



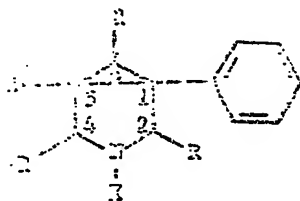
Un mode de réalisation particulièrement préféré du mode de réalisation préféré précédent consiste en les composés où  $\bar{X}$  représente un radical cyclopropylméthyle, cyclobutylméthyle, cyclopentylméthyle, allyle, butényle, diméthylallyle ou propargyle.

Un autre mode de réalisation préféré du mode de réalisation précédent consiste en les composés dont le fragment phényle est substitué en position para ou méta par un radical alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_6$ , halogéno ou trifluorométhyle ; et  $X$  a la même définition que précédemment.

Un autre mode de réalisation préféré du mode de réalisation précédent consiste en les composés dont le fragment phényle est substitué en position méta ou para par un radical méthyle, éthyle, chloro, fluoro, bromo ou trifluorométhyle ; et  $X$  a la même définition que précédemment.

Un mode de réalisation particulièrement préféré du mode de réalisation précédent consiste en les composés dont le fragment phényle est substitué comme précédemment défini et  $\bar{X}$  représente un radical cyclopropylméthyle, allyle ou propargyle.

Le dernier mode de réalisation des composés de l'invention consiste en les composés optiquement actifs de formule :



dont le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_6$ , alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ;  $X$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_8$ , cycloalkyl( $C_3-C_6$ )-méthyle, alcényle en  $C_3-C_6$ , alcynyle en  $C_3-C_6$ , ou un fragment de formule  $C_nH_{2n-1}$  où  $n$  est égal à 1, 2 ou 3 ; et  $R_1$  représente un radical phényle ou  $p$ -fluorobenzoyle ;  $R$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1-C_3$ , sous réserve qu'au moins un des symboles  $R$  représente un radical alkyle en  $C_1-C_3$  ; leur mélange racémique ; leur image spéculaire et leurs sels non toxiques convenant en pharmacie.



Un mode de réalisation préféré du quatrième mode de réalisation consiste en les composés dont le fragment phényle est disubstitué par un radical halogéno, alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_6$ , alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido et hydroxy ; et R et X ont la même définition que précédemment.

Un second mode de réalisation préféré du quatrième mode de réalisation consiste en les composés dont le fragment phényle est non substitué ou monosubstitué par un radical halogéno, alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_6$ , alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido et hydroxy ; et R et X ont la même définition que précédemment.

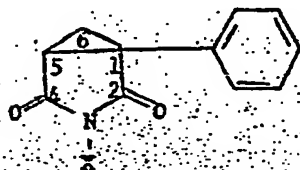
Un mode de réalisation particulièrement préféré du précédent mode de réalisation préféré consiste en les composés où X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_8$  et R a la même définition que précédemment.

Un mode de réalisation préféré du mode de réalisation précédent consiste en les composés dont le fragment phényle est substitué en position meta ou para par un radical alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_6$ , halogéno ou trifluorométhyle ; et R et X ont la même définition que précédemment.

Un mode de réalisation préféré du mode de réalisation précédent consiste en les composés dont le fragment phényle est substitué en position para ou meta par un radical méthyle, éthyle, chloro, fluoro, bromo ou trifluorométhyle ; X a la même définition que précédemment et R est monosubstitué par l'atome de carbone en position 2 ou 4.

Un mode de réalisation particulièrement préféré du mode de réalisation précédent consiste en les composés dont le fragment phényle est substitué comme précédemment défini ; X représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ; et R a la même définition que précédemment.

Le cinquième mode de réalisation de l'invention consiste en les composés optiquement actifs de formule :



où le fragment phényle est monosubstitué par un radical alkyle en  $C_1-C_6$  ; et X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1-C_8$ .

Un mode de réalisation préféré du cinquième mode de réalisation consiste en les composés dont le fragment phényle est monosubstitué par un radical alkyle en  $C_1-C_3$  ; et X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1-C_3$ .

Un mode de réalisation particulièrement préféré consiste en les composés dont le fragment phényle est monosubstitué en position para par un radical méthyle ou éthyle ; et X représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

Le sixième mode de réalisation du procédé de l'invention consiste en des composés optiquement actifs de formule :

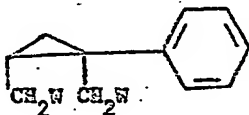


dont le fragment phényle est monosubstitué par un radical alkyle en  $C_1-C_6$  ; et  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1-C_6$ .

Un mode de réalisation préféré du sixième mode de réalisation consiste en les composés dont le fragment phényle est monosubstitué par un radical alkyle en  $C_1-C_3$  ; et X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1-C_3$ .

Un mode de réalisation particulièrement préféré consiste en les composés dont le fragment phényle est monosubstitué en position para par un radical méthyle ou éthyle ; et X représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

Le septième mode de réalisation de l'invention consiste en les composés optiquement actifs de formule :



dont le fragment phényle est monosubstitué par un radical halogéno, alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_6$ , alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; et W représente un fragment labile électronégatif.

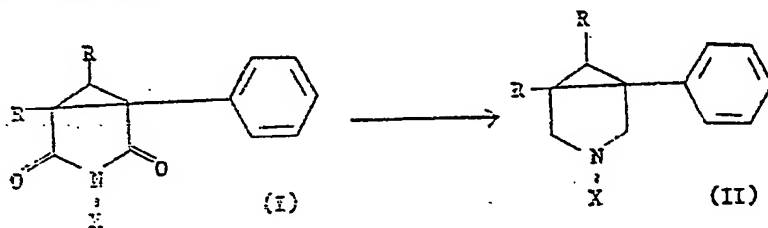
Un mode de réalisation préféré du septième mode de réalisation consiste en les composés dont le fragment phényle est monosubstitué comme précédemment défini ; et W représente un radical méthanesulfonyle, toluènesulfonyle, chlorure, iodure ou bromure.



Un mode de réalisation particulièrement préféré consiste en les composés dont le fragment phényle est monosubstitué en position para par un radical méthyle, éthyle, chloro, fluoro, bromo ou trifluorométhyle ; et X représente un radical méthanesulfonyle.

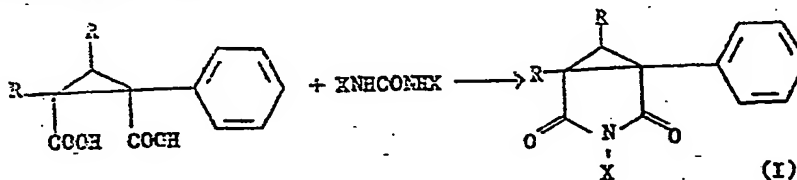
Les sels des composés peuvent être par exemple les chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, nitrate, phosphate, maléate, succinate et similaires.

On peut préparer les composés de l'invention selon la séquence réactionnelle suivante :



dans laquelle R et X ont la même définition que ci-dessus ; on dissout les composés de formule I dans un solvant tel que le benzène, le toluène, l'éther, le tétrahydrofur et similaires et on les fait réagir avec un agent réducteur, tel que l'hydruure de sodium et le bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium, à température ambiante de 0 à 105°C, la préférence est de 25 à environ 80°C, pendant une durée de 1 à 4 h. On refroidit le mélange réactionnel et on ajoute une base forte telle que l'hydruure de potassium. On concentre la phase organique et on recueille le produit par filtration.

On peut préparer les composés (I) de départ selon le schéma réactionnel suivant :



où R et X ont la même définition que ci-dessus.

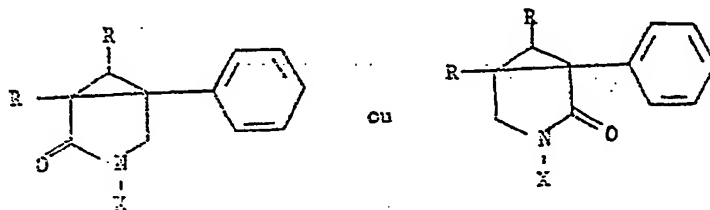
On chauffe les ingrédients réactionnels dans un solvant aprotique, tel que le xylène, pendant 6 à 24 h et on recueille le produit par évaporation du solvant.





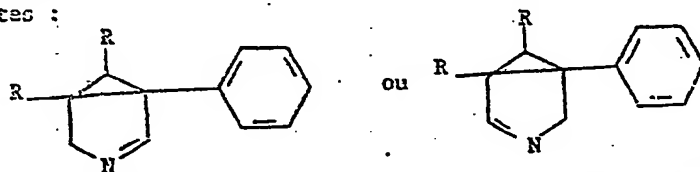
Pour préparer les composés de formule (II), on peut utiliser une grande diversité d'autres hydrures réducteurs, tels que le diborane ou l'hydrure de lithium et d'aluminium. Dans ce cas, on met les composés de formule (I) en suspension dans le tétrahydrofurane, on ajoute l'agent réducteur et on effectue la réaction entre 0 et 80°C pendant 1 à 4 h. On refroidit le mélange réactionnel, on acidifie avec un acide, tel que l'acide chlorhydrique, on sépare la couche aqueuse et on libère le produit en ajoutant une base forte telle que l'hydroxyde de potassium.

Sinon, on peut préparer les composés de l'invention de formule (II) en faisant réagir des lactames correspondant à l'une ou l'autre des formules suivantes :



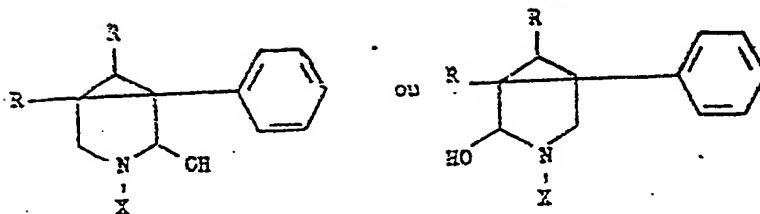
où R et X ont la même définition que précédemment, avec un agent réducteur approprié, tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium, le diborane, ou l'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium, dans un solvant approprié tel que l'éther, le benzène ou le tétrahydrofurane, à une température de 0 à 80°C, pendant une durée de 1 à 6 h. On isole le composé de formule (II) comme décrit pour la réduction des lactames correspondants de formule (I).

On peut effectuer la réduction ci-dessus avec une quantité limitée des agents réducteurs précités, de façon que, lorsque R a la définition précédemment indiquée et X représente un atome d'hydrogène, on puisse obtenir également les intermédiaires correspondant aux formules suivantes :



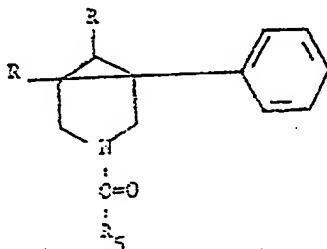
et, lorsque R et X ont la même définition que ci-dessus et X ne représente pas un atome d'hydrogène, on puisse obtenir les intermédiaires de formules suivantes :

SECRET



On peut ensuite réduire ces composés en les composés de l'invention de formule (II) selon les procédés précédemment décrits.

Sinon, on peut préparer les composés de formule (II) dans les mêmes conditions à partir des composés de formule suivante :



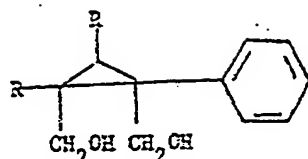
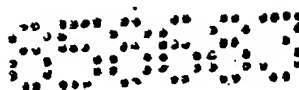
où R a la même définition que précédemment et  $R_5$  représente un radical alkyle ou  $C_1-C_3$ , un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle en  $C_3$  à  $C_6$  ou un radical phényle.

On peut également préparer les composés de formule (II) directement par réduction d'un composé de formule :



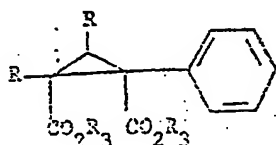
où R a la même définition que ci-dessus et W représente un groupe labile approprié, tel qu'un radical bromure, chlorure, iodure, méthanesulfonyloxy ou p-toluènesulfonyloxy, avec le sodamide, lorsque R représente un atome d'hydrogène, ou avec un composé de formule  $XNH_2$ , où X a la même définition que ci-dessus, dans un solvant tel que l'éthanol ou le méthanol, à une température d'environ 0 à environ 150°C. On utilise généralement un agent fixant les acides, tel que le carbonat de sodium, l'éthyldiisopropylamine et similaires.

On peut préparer les composés de formule (III) en faisant réagir des diols de formule :



où R a la même définition que ci-dessus, avec le pentabromure de phosphore, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide chlorhydrique-chlorure de zinc, le chlorure de thionyle, le pentachlorure de phosphore, le chlorure de méthanesulfonyle ou le chlorure de p-toluènesulfonyle.

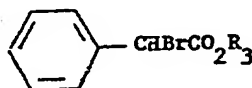
On peut préparer les diols ci-dessus à partir de composés de formule :



où R a la même définition que ci-dessus et  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1-C_6$ , par réaction avec le diborane, l'hydrure de lithium et d'aluminium ou l'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)-aluminium dans le solvant approprié, tel que l'éther, le benzène ou le tétrahydrofur, à une température d'environ 0 à environ 80°C, pendant un temps d'environ 1 à environ 4 h. On refroidit le mélange réactionnel et on libère le produit par hydrolyse en utilisant des acides ou des bases de façon connue du spécialiste.

Ces autres cyclopropanedicarboxyliques-1,2 sont également des intermédiaires utiles pour préparer les composés de l'invention selon d'autres procédés. Par exemple, lorsqu'on les saponifie, les acides cyclopropanedicarboxyliques-1,2 sont utiles pour préparer les cyclopropanedicarboximides-1,2 (I) précédemment décrits et les acides cyclopropanedicarboxyliques-1,2 sont également utiles dans les procédés de dédoublement décrits ci-après.

On peut préparer les diesters ci-dessus, où  $R_3$  représente un radical alkyle en  $C_1-C_6$ , en faisant réagir un bromoester de formule :

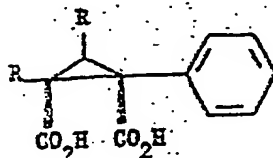


où  $R_3$  a la même définition que ci-dessus, avec un ester acrylique de formule :

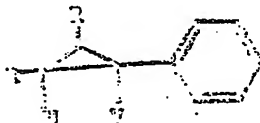


où R et R<sub>3</sub> ont la même définition que ci-dessus, en utilisant une base appropriée, telle que l'hydrure de lithium, l'hydrure de sodium, le méthylate de sodium ou le tert-butyrate de potassium dans un solvant aprotique approprié tel que l'éther, le benzène ou la tétrahydrofurane, comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 344 026. Les isomères cis désirés constituent les produits prédominants de cette réaction.

On peut préparer certains cis-diacides de formule :

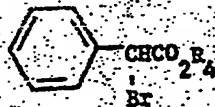


où R a la même définition que précédemment, en chauffant avec une base appropriée, telle que l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium, dans un solvant approprié, tel que le méthanol, l'éthanol ou l'eau, à une température d'environ 30 à environ 100°C, pendant environ 3 à environ 18 h, les composés suivants :

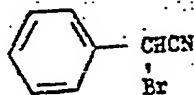


où U et V ont la même définition que précédemment et U et V, qui sont identiques ou différents, représentent un radical  $-CO_2R_3$ , où R<sub>3</sub> représente un radical choisi en 3-oxo, en cyano, puis en libérant le diacide libre avec un acide dilué approprié tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique.

On peut préparer les composés ayant la structure précédente où U représente un radical cyano et V représente  $-CO_2R_3$  en faisant réagir un bromoester de formule :

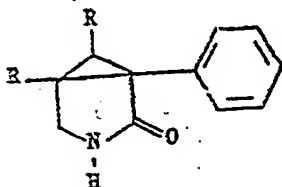


où R<sub>4</sub> a la même définition que précédemment et un acrylonitrile de formule  $H_2C=CHCN$ , comme précédemment décrit pour la préparation des diesters. On peut préparer les composés ayant la structure précédente où U représente  $-CO_2R_3$  et V représente un radical cyano, en faisant réagir un bromophényl-acétonitrile de formule :

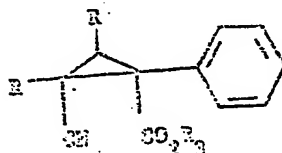


avec un ester acrylique, comme précédemment décrit.

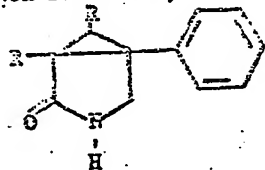
On peut préparer un lactame de formule :



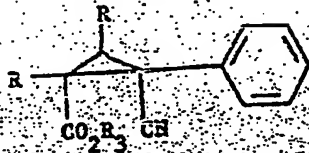
où R a la même définition que précédemment à partir des cyanoesters précédemment décrits de formule :



où R et R<sub>3</sub> ont la même définition que précédemment, par réduction avec le chlorure de stannure, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, à une température d'environ 0 à environ 40°C, pendant environ 1 à environ 3 h, puis réaction du produit de réduction intermédiaire avec un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique HCl. En dérivé combiné, on peut préparer un lactame de formule :

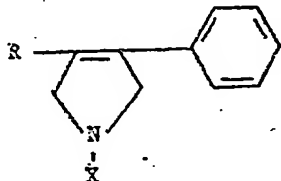


où R a la même définition que précédemment, à partir d'un cyanoester de formule :



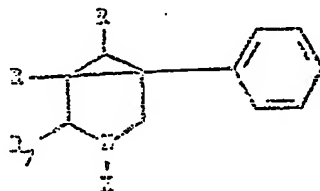
où R et R<sub>3</sub> ont la même définition que précédemment, par réduction comme précédemment décrit.

Selon une autre voie, on peut préparer un composé de formule (II) de l'invention, où R représente un atome d'hydrogène, en faisant réagir une phényl-3 Δ 3-pyrroline de formule :



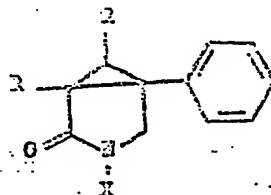
où R et X ont la même définition que précédemment, avec un composé de formule  $\text{CH}_2\text{I}_2$  dans les conditions de la réaction de Simmons-Smith, comme décrit par N. Kawabuto et col., dans J. Amer. Chem. Soc., 98, 2676 (1976).

De plus, on peut préparer les nouveaux composés de l'invention de formule :



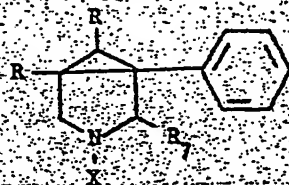
(IV)

où R et R<sub>1</sub> ont la même définition que ci-dessus, et R<sub>2</sub> représente un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, sous réserve que le fragment phényle ne soit pas substitué par un radical hydroxyle, acétyle ou amino, à partir d'un lactame de formule :

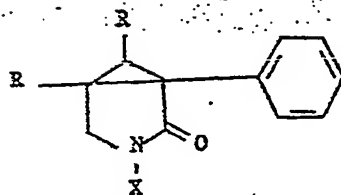


où R et X ont la même définition que ci-dessus, par réaction avec un composé organométallique tel que le méthyl-lithium, suivie d'une réaction de l'énamine intermédiaire avec le borohydrure de sodium [M. Takeda et col., Chem. Pharm. Bull., 24, 2312 (1976)].

De façon semblable, on peut préparer un composé de formule :



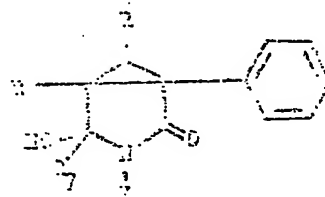
où R, R<sub>1</sub> et X ont la même définition que précédemment, à partir d'un composé de formule :



5 où R et X ont la même définition que précédemment.

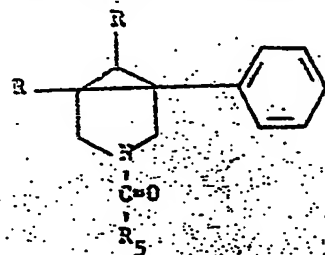
On peut préparer les lactames ci-dessus, où X est autre qu'un atome d'hydrogène et correspond à la définition précédente, à partir des lactames correspondants, où X représente un atome d'hydrogène, par alkylation de l'union du lactame, comme précédemment décrit, pour l'alkylation des imides correspondants.

Si non, on peut faire réagir un composé de formule (I) ci-dessus avec un réactif de Grignard,  $R'MgHal$ , tel que l'iodure de méthylmagnésium ou le bromure d'éthylmagnésium, dans un solvant aprotique tel que l'éther, le hexane ou le tétrahydrofurane, à une température d'environ 0 à environ 25°C, pendant environ 1 à environ 18 h, puis hydrolyser le produit réactionnel par l'eau pour obtenir un hydroxylactame de formule :



où R,  $R_7$  et X ont la même définition que ci-dessus. On peut réduire l'hydroxylactame ci-dessus en un composé de l'invention de formule (IV), comme décrit de façon générale précédemment.

6 On peut préparer les amides de formule :



à partir des composés de formule (II) ci-dessus, où R représente un atome d'hydrogène, par réaction avec des halogénures d'acides de formule  $R_5COX$ , où X représente un radical chloro, bromo ou imidazolylo, ou avec des anhydrides de formule  $(R_5CO)_2O$ , où  $R_5$  a la même définition que ci-dessus, dans un solvant approprié tel que la pyridine, l'eau ou le benzène, et en

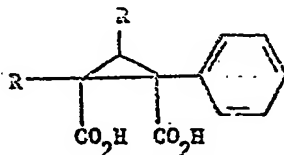
utilisant un accepteur d'acide, tel que l'hydroxyde de sodium, la triéthylamine ou le carbonate de sodium, à une température d'environ 0 à environ 80°C, pendant environ 30 mn à environ 18 h.

5 Sinon, on peut préparer les nouveaux composés de l'invention de formule (II), où R est autre qu'un atome d'hydrogène, comme précédemment décrit, à partir d'un composé de formule (II), où R représente un atome d'hydrogène, selon une réaction d'alkylation avec un composé de formule  $R_5CH_2W$ , où  $R_5$  a la même définition que ci-dessus ou représente un radical p-fluorobenzoyléthyle ou 4,4-bis(-p-fluorophényl)propyle dans un solvant, tel que le méthanol, l'éthanol ou l'éther, en utilisant un accepteur d'acide, 10 tel que le carbonate de sodium, à une température d'environ 25°C à environ 80°C pendant environ 1 à environ 16 h.

15 Sinon, on peut alkyler un imide de formule (I) où R représente un atome d'hydrogène avec un composé de formule  $R_5CH_2W$  comme précédemment décrit, en faisant réagir l'imide avec une base forte non nucléophile, telle que l'hydroxyde de sodium ou le tart-butylate de potassium, dans un solvant comme le N,N-diéthylformamide, puis combinaison avec l'agent d'alkylation. L'agent d'alkylation peut également être un composé de formule  $R_5CH_2W$ , où  $R_5$  et W ont la même définition que précédemment et  $R_5$  représente un radical alkyle en  $C_1-C_5$ .

Les nouveaux composés de l'invention existent sous forme d'isomères optiques qui renferment les formes racémiques, dextrogyre et lévogyre. L'invention concerne toutes ces formes isomères. On peut préparer les isomères optiques des composés de l'invention selon divers procédés de dédoublement.

20 Selon un procédé, on peut combiner un cis-diacide de formule :

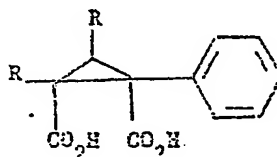


où R a la même définition que précédemment, avec une amine optiquement 3 active, telle que la (-)- $\alpha$ -(naphtyl-1)éthylamine, dans un solvant approprié, tel que le méthanol, l'éthanol, l'acétone, le tétrahydrofurane ou l'acétonitrile, pour obtenir un sel constitué d'un équivalent moléculaire du (+)diacide et d'un équivalent moléculaire de la (-)amine ci-dessus. Dans certains cas, et en particulier lorsque le fragment phényle est substitué 5 par un ou plusieurs radicaux alkyle, et tout particulièrement lorsque le fragment aryle est le radical p-tolyloyle et les deux symboles R représentent



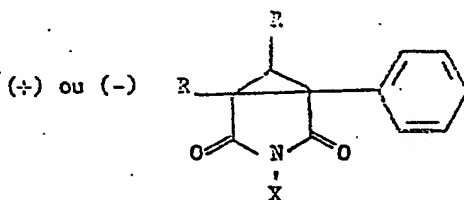
un atome d'hydrogène, on a avantage à utiliser comme solvant un mélange de tétrahydrofurane et d'éther.

On peut également combiner le diacide racémique ci-dessus avec le (-)amino-2 butanol-1 dans un solvant approprié, comme précédemment décrit, pour obtenir un sel dont le fragment acide est le (+)diacide. On peut transformer les sels ci-dessus en la (+)diacide correspondant par combinaison des sels ci-dessus et d'une base appropriée, telle que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde d'ammonium ou le carbonate de potassium, puis acidification de la solution aqueuse avec un acide approprié, tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique. Comme (-)diacide, on peut combiner un cis-diacide de formule :

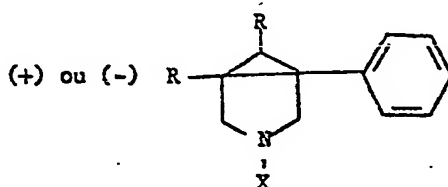


où R a la même définition que précédemment, avec une amine optiquement active, celle qui est la base ou la (+)α-(naphyl)-1-phényl-2-amino-1-butanol-1, dans un solvant approprié, comme précédemment décrit, pour obtenir le sel dont le fragment acide est le (-)diacide.

On peut transformer un sel en la (-)diacide correspondant comme précédemment décrit. On peut transformer les (+) ou (-)diacides précédemment décrits en les composés :

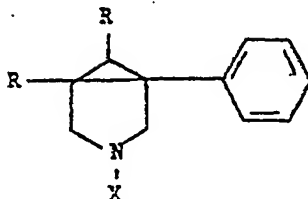


où R et X ont la même définition que ci-dessus, selon les procédés précédemment décrits. On peut réduire ces imides selon les procédés précédemment décrits pour obtenir les formes optiquement actives des composés de l'invention :

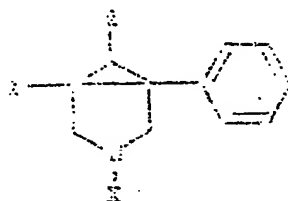


où R et X ont la même définition que précédemment.

Si on, on peut combiner un composé racémique de formule :



où R et X ont la même définition que précédemment, avec un acide optiquement actif, tel que l'acide (+) ou (-)mandélique, l'acide (+) ou (-)tartrique, l'acide (+) ou (-)di-O-tartrique ou l'acide (+) ou (-)di-O-(p-toluoyl)tartrique, dans un solvant approprié, tel que le méthanol, l'éthanol, l'acétone, l'acétonitrile ou le tétrahydrofurane, pour obtenir un sel. Lorsqu'on combine le sel ci-dessus avec un acide approprié, tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique, puis qu'on alcalinise la solution aqueuse avec une base, telle que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde d'ammonium ou le carbonate de sodium, on obtient le composé de l'invention de formule :



où R et X ont la même définition que ci-dessus, sous une forme optiquement active.

Parmi les azabicyclohexanes entrant dans le cadre de

l'invention, on peut citer :

- le (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,
- le phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,
- le méthyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,
- le (m-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,
- le (m-fluorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,
- le (p-chlorophényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,
- le benzyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,
- le cyclopropylméthyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,
- le phénéthyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,
- l'isopropyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,
- le (p-trifluorométhylphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,
- le (p-chlorobenzyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,

1'allyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 1'éthyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 le cyclohexylméthyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 le (p-méthoxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 le (p-chlorophényl)-1 (o-fluorobenzyl)-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]-  
 hexane,  
 le phényl-1 méthyl-5 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 le méthyl-3 (triméthoxy-3,4,5 phényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-  
 hexane,  
 le (p-tolyl)-1 diméthyl-3,6 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 le (naphtyl-2 méthyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-  
 hexane,  
 le (norbornène-5 yl-2 méthyl)-5 (p-chlorophényl)-1 aza-3  
 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 1'éthyl-3 (p-aminophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 le (p-chlorophényl)-1 propargyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 le (p-fluorobenzoyl)-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 le (o-fluorobenzoyl)-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 le (dichloro-3,4 phényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 le (m-propargyl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 le (p-tolyl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 le (chloro-3,4,5-trifluoro-benzoyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-  
 hexane,  
 le diméthyl-3,4 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 le (p-aminamidophényl)-1 éthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 le (p-hydroxyphényl)-1 éthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 le (p-nitrophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,  
 le chlorhydrate de (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, et  
 le (o-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

Les composés de l'invention sont utiles comme agents analgé-  
 siques chez les animaux à sang chaud, comme le montrent divers modes d'essai.  
 Un mode d'essai constitue une modification de la méthode de Randall et Selitto  
 [Arch. Int. Pharmacodyn. 111, 409 (1957)]. On mesure le seuil de douleur de  
 rats dont on a sensibilisé à la pression la patte arrière par injection de  
 0,1 ml d'une suspension aqueuse à 20 % de levure de bière injectée dans la  
 surface plantaire de la patte arrière gauche. On soumet la patte arrière à une  
 force croissante (16 g/s) en utilisant un analgésimètre Ugo Basile. Si l'on  
 n'obtient pas de réponse (l'animal se débat brusquement ou crie) à 250 g, on  
 arrête l'essai. Les rats témoins traités avec l'amidon servent de véhicule

כ

[illegible]

- 0,5 = Marche normale en présence d'une patte très inflammée ; utilisation normale de la surface plantaire ;
- 0,5 = Marche ad-jessée avec une légère boiterie intermittente ;
- 1,0 = Marche constante, mais utilisation continue de la surface plantaire ;
- 1,5 = Boiterie avec démarche occasionnelle sur trois pattes (la patte arrière est surélevée par rapport à la surface du sol) ou utilisation intermittente des doigts en association avec la surface plantaire ;
- 2,0 = Démarche continue sur trois pattes et/ou contact uniquement des extrémités des doigts avec la surface de marche ; pas d'emploi de la surface plantaire.

On administre les composés à l'insuline, par voie orale à la dose de 0,5 mg/kg, à des groupes de deux souris, 70 en nombre d'injection de la phényl-p-benzoquinone. On enregistre le nombre total de mouvements pendant une période de 6 ou huit heures après l'injection de la phényl-p-benzoquinone. Ce traitement qui est composé est actif s'il réduit le nombre total des mouvements des deux souris du groupe d'essai à une valeur de 18 ou moins par rapport à une valeur du groupe témoin d'environ 30 pour deux souris.

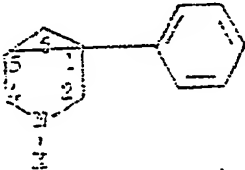
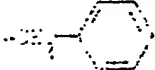
Les degrés de complexité caractéristiques de l'invention selon les modes de détermination de l'activité analgésique précédemment décrits sont résumés dans le tableau ci-dessous.

From the Department of Agriculture

5. acela (a la casa de la madre ; agita por vicio oral).

000000

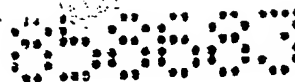
TABLEAU (suite)

Substituant du radical phényle		Suppression de la démarche anormale (rat)	Effet anti- writting (souris)	Inflammation de la sole plantaire (rat)
H		A(200)		
p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	A(100)	A(50)	A(50)
p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	A(100)		A(50)
p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	A(100)		A(50)
p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	A(100)	A(100)	A(50)
p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	A(100)	A(100)	A(50)
p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	A(100)	A(100)	A(50)
p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	A(100)	A(100)	A(50)
p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	A(100)	A(100)	A(50)
p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	A(100)	A(100)	A(50)
p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	A(100)	A(100)	A(50)
p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	A(100)	A(100)	A(50)
p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	A(100)	A(100)	A(50)
p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	A(100)	A(100)	A(50)
p-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	A(100)	A(100)	A(50)

On peut administrer les azabicyclohexanes de l'invention, par exemple, avec un diluant inerte ou un support comestible assimilable ou les introduire dans des capsules de gélatine dure ou mole ou les façonner en comprimés ou encore les incorporer directement à l'alimentation. Pour l'administration thérapeutique par voie orale, on peut incorporer les composés actifs de l'invention à des excipients et les utiliser sous forme de comprimés, de pastilles, de capsules, d'élixirs, de suspensions, de sirops, de cachets et similaires. Ces compositions et préparations doivent renfermer au moins 0,1 % de composé actif. Le pourcentage de composé actif que renferment les compositions et préparations peut bien entendu varier et être compris de façon pratique entre environ 5 et environ 75 % ou plus du poids de la dose unitaire. La quantité de composé actif que renferment ces compositions et préparations thérapeutiques doit être telle qu'on obtienne une posologie appropriée. On prépare les compositions ou préparations préférées selon l'invention de telle sorte qu'une dose unitaire d'administration par voie orale renferme entre 10 et 400 mg de composé actif. On préfère tout particulièrement des compositions sous forme de doses unitaires administrables par voie orale renfermant environ 50 à 250 mg de composé actif.

Les comprimés, pastilles, pilules, capsules et similaires peuvent également renfermer par exemple un liant tel que la gomme adragante, la pectine, l'amidon de maïs ou la gélatine, un excipient tel que le phosphate dibasique, un agent de désintégration tel que l'amidon de maïs, l'amidon de pomme de terre, l'acide alginique et similaires, un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium, un édulcorant tel que la saccharose, la lactose ou la saccharine, ou un agent d'aromatisation tel que la vanille, le poivre, l'essence de Wintergreen ou un arôme à la cerise. Lorsque la dose unitaire d'administration est sous forme d'une capsule, elle peut renfermer de plus des supports liquides tels qu'une huile grasse. Diverses autres matières peuvent être présentes sous forme de revêtements ou pour modifier d'autres façons la forme physique de la dose unitaire et, par exemple, des comprimés, des pilules ou des capsules peuvent renfermer l'ingrédient actif, du saccharose comme agent édulcorant, des méthyl- et propylparabens comme conservateurs, un colorant et un agent d'aromatisation tel qu'un arôme de cerise ou d'orange. Bien entendu, les matières utilisées pour préparer ces doses unitaires doivent être de pureté pharmaceutique et être pratiquement non toxiques aux quantités utilisées.





On obtient des compositions présentant la limpidité, la stabilité et l'aptitude à l'administration parentérale appropriées en dissolvant 0,10 à 10,0 % en poids de l'azabicyclohexane dans un véhicule constitué d'un mélange de polyéthylèneglycols normalement liquides non volatils, solubles dans l'eau et les liquides organiques et ayant des poids moléculaires d'environ 200 à environ 1500. Ces mélanges de polyéthylèneglycols sont commercialisés et on les obtient de façon générale par condensation du glycol et de l'oxyde d'éthylène. Bien que la quantité d'azabicyclohexane dissoute dans le véhicule ci-dessus puisse varier entre 0,10 et 10,0 % en poids, on préfère qu'elle soit comprise entre environ 3,0 et environ 9,0 % en poids. Bien qu'on puisse utiliser divers mélanges des polyéthylèneglycols non volatils précités, on préfère utiliser un mélange de polyéthylèneglycols non volatils ayant un poids moléculaire moyen d'environ 400. Un tel mélange est connu généralement sous le nom de polyéthylèneglycol 400. Un mode de réalisation préféré des compositions de l'invention consiste en une solution limpide renfermant environ 3,0 à environ 9,0 % en poids d'azabicyclohexane dissous dans une solution aqueuse de polyéthylèneglycol 400. En plus de l'azabicyclohexane, les solutions parentérales peuvent également renfermer divers conservateurs utiles pour empêcher la contamination par les bactéries et les champignons ou l'altération chimique.

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

#### EXEMPLE 1

#### Préparation du chlorhydrate de (p-chlorophényl)-1-aza-3-bicyclo[3.1.0]hexane racémique

On traite une solution de 2 g de (p-chlorophényl)-1-cis-cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diéthyle (selon l'exemple 1 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 344 026) dans 25 ml d'éthanol avec 13,5 ml d'une solution 1N d'hydroxyde de potassium. On porte le mélange réactionnel à reflux pendant 3,5 h, puis on le laisse reposer à la température ordinaire pendant une nuit. On chasse l'éthanol sous pression réduite et on extrait la solution aqueuse avec de l'éther pour éliminer une petite quantité d'huile minérale. On traite la solution aqueuse avec 13,5 ml d'acide chlorhydrique 1N et 2 ml d'acide chlorhydrique 6N. On extrait le mélange huileux aqueux quatre fois avec du chloroforme. On sèche la solution chloroformique, on la décolore et la concentre sous pression réduite pour obtenir un solide jaune. Après deux recristallisations dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole

(bouillant à 30-70°C), on obtient 0,85 g d'un solide blanc qui est constitué d'acide (p-chlorophényl)-1 cis-cyclopropanedicarboxylique-1,2 ; F. 162-163°C.

On porte à reflux 5,7 g de l'acide ci-dessus et 2,02 g d'urée dans 200 ml de xylène pendant 22 h, on refroidit, on dilue par le benzène et on lave à l'eau. On dilue la couche organique avec du chloroforme, on sèche et on concentre sous pression réduite, puis on recristallise dans l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole pour obtenir le (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2.

A une solution agitée de 30 ml d'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène), on ajoute goutte à goutte une solution de 2,2 g de (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 dans 100 ml de benzène en 30 mn à la température ordinaire, sous atmosphère d'azote. On réchauffe légèrement le réacteur pour que son contenu demeure en solution. On chauffe ensuite la solution jaune limpide à reflux sous atmosphère d'azote pendant 1 h. On refroidit la solution et on décompose l'excès de réactif avec de l'hydroxyde de sodium 5N. On ajoute de l'eau au mélange et on sépare la phase benzénique. On extrait la phase aqueuse par l'éther et on combine les extraits étherés à la phase benzénique et on sèche sur sulfate de magnésium. On évapore la phase organique sous pression réduite pour obtenir un liquide visqueux qui cristallise sous forme d'un solide blanchâtre poisseux qui est le (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane racémique. On dissout ce solide dans l'éthanol, on acidifie avec l'acide chlorhydrique dans l'éthanol et on ajoute de l'éther pour obtenir des cristaux blanchâtres du chlorhydrate. On recristallise ces cristaux dans l'éthanol pour obtenir des cristaux blanchâtres ; F. 215-217°C.

De façon semblable, on réduit les imides suivants par l'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium pour obtenir les produits réduits correspondants.

#### Imides

Phényl-1 méthyl-2 cyclopropanedicarboximide-1,2 (exemple 15 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.166 571)

N-méthyl (triméthoxy-3,4,5 phényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 (exemple 4 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 166 571)

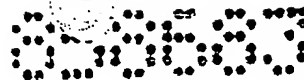
(p-tolyl)-1 N-méthyl méthyl-3 bicyclopropanedicarboximide-1,2 (exemple 11 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 166 571)

#### Produits de réduction

Chlorhydrate de phényl-1 méthyl-5 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexane ; F. 161-163°C

Chlorhydrate de méthyl-3 (triméthoxy-3,4,5 phényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, F. 243-245°C

(p-tolyl)-1 diméthyl-3,6 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

EXEMPLE 2Préparation du chlorhydrate du (-) (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexane

A une solution agitée de 30 ml d'hydruure de sodium et de  
 5 bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène), on ajoute  
 goutte à goutte une solution de 6,6 g de (-) (p-chlorophényl)-1 cyclopropane-  
 dicarboximide-1,2 (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 892 772) dans 500 ml  
 de benzène en 3 h à la température ordinaire et sous azote. On chauffe la  
 solution jaune limpide à reflux pendant 90 mn sous azote, puis on la  
 10 maintient pendant une nuit à la température ordinaire. On décompose l'excès  
 d'hydruure en ajoutant avec précaution 25 ml d'hydroxyde de sodium 5N. On  
 dilue ensuite le mélange avec 200 ml d'eau. On sépare la phase benzénique  
 et on extrait la phase aqueuse par le chloroforme. On sèche la phase  
 benzénique et la phase chloroformique combinées sur sulfate de magnésium et  
 15 on concentre sous pression réduite pour obtenir le (-) (p-chlorophényl)-1  
 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme d'un solide jaune. On dissout ce solide  
 dans l'éthanol et on acidifie avec 10 ml d'acide chlorhydrique 2,3N dans  
 l'éthanol. L'addition d'éther provoque la précipitation du chlorhydrate  
 de la base sous forme d'un solide qu'on recueille et qu'on sèche pour obtenir  
 20 des cristaux blancs ; F. 197-200°C ;  $[\alpha]_D^{25} = -67^\circ$ .

EXEMPLE 3Préparation du chlorhydrate de (+) (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On laisse reposer pendant 48 h 192,5 g d'acide cis-(p-chloro-  
 15 phényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 racémique (brevet des Etats-Unis  
 d'Amérique n° 3 892 772) et 142 g de (-)amino-2 butanol dans 160 ml  
 d'acétone, on filtre et on lave à l'acétone pour obtenir un solide. On dissout  
 ce solide dans 460 ml d'eau chaude et on acidifie. On filtre le solide et on  
 le sèche à l'air. On laisse reposer pendant plusieurs heures 107,5 g de ce  
 20 (+)diacide brut et 79,3 g de (-)amino-2 butanol dans 892 ml d'acétone. On  
 filtre le solide, on le sèche et on le dissout dans 200 ml d'eau chaude, on  
 l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, on refroidit et on filtre.  
 On recristallise ce solide dans l'acétonitrile pour obtenir l'acide (+)cis-  
 (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2,  $[\alpha]_D^{25} = +180^\circ$ .

5 On agite 10,5 g de ce (+)diacide et 3,9 g d'urée dans 325 ml  
 de xylène, puis on porte à reflux pendant 7,5 h et on laisse reposer pendant  
 une nuit. On chasse le xylène par distillation, on refroidit et on filtre le

produit pour obtenir un solide blanc qu'on recristallise dans l'éthanol pour obtenir le (+) (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 ;  
 $[\alpha]_D^{25} = +63^\circ\text{C}$ .

- A une solution agitée de 30 ml d'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène), on ajoute goutte à goutte une solution de 4,5 g de (+) (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 400 ml de benzène en 45 mn en agitant à la température ordinaire sous atmosphère d'azote. On chauffe cette solution jaune limpide à reflux sous atmosphère d'azote pendant 90 mn et on la maintient à la température ordinaire pendant une nuit. On décompose l'excès d'hydruure en ajoutant avec précaution 25 ml d'hydroxyde de sodium 5N. On dilue le mélange avec 200 ml d'eau et on élimine la phase benzénique. On extrait la phase aqueuse par le chloroforme. On sèche la phase benzénique et la phase chloroformique combinées sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite pour obtenir le (+) (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme d'un solide jaune poisseux. On dissout ce solide dans l'éthanol et on acidifie avec 20 ml d'acide chlorhydrique 2,3N dans l'éthanol. On ajoute 200 ml d'éther pour obtenir les cristaux. On recristallise les cristaux dans l'acétonitrile pour obtenir le chlorhydrate sous forme de cristaux blancs ; P. 166-168°C ;  $[\alpha]_D^{25} = +63^\circ\text{C}$ .

#### EXEMPLE 2

Préparation du chlorhydrate de phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane racémique

- A une solution agitée de 30 ml d'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène), on ajoute goutte à goutte une solution de 5,6 g de phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 (exemple 3 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 166 571) dans 400 ml de benzène en 1 h à la température ordinaire et sous azote. On chauffe ensuite le mélange réactionnel à reflux sous azote pendant 90 mn. On décompose l'excès d'hydruure en ajoutant avec précaution 25 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On dilue le mélange avec 200 ml d'eau et on sépare la phase benzénique. On extrait la phase aqueuse par le chloroforme et on sèche les extraits organiques combinés sur sulfate de magnésium. On concentre la solution sous pression réduite pour obtenir un liquide brun qu'on dissout dans l'éthanol et qu'on acidifie avec 5 ml d'acide chlorhydrique 2,3N dans l'éthanol. Par addition d'éther, on précipite un solide qu'on recristallise dans l'acétonitrile pour obtenir des cristaux blancs fondant à 166-168°C.

EXEMPLE 5Préparation du chlorhydrate de méthyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane  
7. chimique

A une solution agitée de 30 ml d'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène), on ajoute goutte à goutte une solution de 5,5 g de N-méthyl-phényl-1 cyclopropane-dicarboximide-1,2 (exemple 1 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 166 571) dans 400 ml de benzène en 1 h à la température ordinaire et sous azote. On chauffe le mélange à reflux sous azote pendant 90 mn. On décompose l'excès d'hydruure en ajoutant avec précaution 25 ml d'hydroxyde de sodium 10N puis on dilue à 200 ml avec de l'eau. On sépare la phase benzénique et on extrait la phase aqueuse par le chloroforme. On sèche les phases organiques combinées sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite pour obtenir un liquide. On dissout le liquide dans l'éthanol et on acidifie avec 15 ml d'acide chlorhydrique 2,3N dans l'éthanol. On ajoute de l'éther pour former un solide qu'on recristallise dans un mélange d'alcool isopropylique et d'hexane pour obtenir des cristaux blancs ; 7. 158-160°C.

EXEMPLE 6Préparation du chlorhydrate de (m-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On agite 53,6 g de m-chlorophénylacétate d'éthyle (préparé par estérification de l'acide correspondant), 51,3 g de N-bromosuccinimide et 1 g de peroxyde de benzoyle dans 1,25 l de tétrachlorure de carbone, avec un agitateur en Méhrens et on porte à reflux pendant 20 h. On refroidit le mélange, on le filtre et on le concentre sous forme d'une huile orange. On distille sous vide pour obtenir l'a-bromo m-chlorophénylacétate d'éthyle.

A une suspension agitée de 4,4 g d'hydruure de sodium dans 500 ml d'éther, sous atmosphère d'azote, on ajoute 0,5 ml d'éthanol. On ajoute goutte à goutte un mélange de 27,8 g de l'ester ci-dessus, 10 g d'acrylate d'éthyle et 1 ml d'éthanol et on agite le mélange à la température ordinaire pendant une nuit. On ajoute de l'éthanol pour décomposer l'hydruure de sodium n'ayant pas réagi et on lave le mélange avec 100 ml d'eau, 50 ml d'acide chlorhydrique 1N, trois fois avec du bicarbonate de sodium dilué et finalement 100 ml d'eau. On sèche le produit et on le concentre sous pression réduite pour obtenir la (m-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diéthyle sous forme d'un liquide jaune.



On porte à reflux pendant 3,5 h 22 g de ce diester dans 150 ml d'éthanol et 150 ml d'hydroxyde de potassium 1N, puis on laisse reposer à la température ordinaire pendant une nuit. On concentre le mélange et on l'extrait par l'éther. On acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique 1N, on extrait trois fois par le chloroforme, on sèche et on concentre sous pression réduite pour obtenir une huile jaune qu'on cristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole pour obtenir l'acide cis-(m-chlorophényl)-1 cyclopropane-dicarboxylique-1,2 sous forme d'un solide blanc.

On porte à reflux 5,7 g de cet acide et 2,02 g d'urée dans 200 ml de xylène pendant 22 h, on refroidit, on dilue par le benzène et on lave à l'eau. On dilue la phase organique par le chloroforme, on sèche et on concentre sous pression réduite, puis on recristallise dans l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole pour obtenir le (m-chlorophényl)-1 cyclopropane-dicarboximide-1,2.

A une solution agitée de 30 ml d'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène), on ajoute goutte à goutte une solution de 4,0 g de (m-chlorophényl)-1 cyclopropane-dicarboximide-1,2 dans 400 ml de benzène en 1 h à la température ordinaire et sous azote. On chauffe le mélange réactionnel à reflux sous atmosphère d'azote pendant 90 min. On décompose l'excès d'hydruure avec 25 ml d'hydroxyde de sodium 10N et on dilue le mélange avec 200 ml d'eau. On sépare la phase benzénique et on extrait la phase aqueuse par le chloroforme. On sèche les phases organiques combinées sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite pour obtenir un liquide orangé brun visqueux. On dissout ce liquide dans l'éthanol et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2,3N dans l'éthanol. On ajoute de l'éther pour précipiter un solide qu'on recristallise dans l'isopropanol pour obtenir le chlorhydrate de (m-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux blancs ;  
F. 182-184°C.

#### EXEMPLE 7

#### Préparation du chlorhydrate de (m-fluorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On dissout 46,2 g d'acide (m-fluorophényl)-1 acétique dans 120 ml d'éthanol. On ajoute 12 ml d'acide sulfurique et on porte le mélange à reflux pendant 4,5 h, puis on le laisse reposer à la température ordinaire pendant une nuit. On ajoute 400 ml d'eau et on extrait trois fois le mélange par l'éther, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite pour obtenir un liquide. On distille sous vide pour obtenir le (m-fluorophényl)-1 acétate d'éthyle.

On porte à reflux en agitant avec un agitateur en Nichrome, pendant 24 h, un mélange de 49,3 g de (m-fluorophényl)-1 acétate d'éthyle, 53 g de N-bromosuccinimide et 0,95 g de peroxyde de benzoyle dans 1,6 l de tétrachlorure de carbone, on concentre sous forme d'une huile orange et on distille sous vide pour obtenir l' $\alpha$ -bromo (m-fluorophényl)-1 acétate d'éthyle.

A une suspension de 11 g d'hydrure de sodium dans l'huile minérale dans 1 litre d'éther sous atmosphère d'azote, on ajoute goutte à goutte en agitant un mélange de 65 g d' $\alpha$ -bromo (m-fluorophényl)-1 acétate d'éthyle, 10 g d'acrylate d'éthyle et 2 ml d'éthanol. On maintient la température entre 25 et 29°C en agitant pendant une nuit. On refroidit le mélange, on ajoute quelques millilitres d'éthanol pour décomposer l'hydrure de sodium n'ayant pas réagi et on lave successivement le mélange avec de l'eau, de l'acide chlorhydrique 1N, du bicarbonate de sodium dilué et une solution saturée de chlorure de sodium, puis on concentre sous forme d'un liquide qu'on distille sous vide pour obtenir l'ester diéthylique de l'acide (m-fluorophényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2.

On chauffe à reflux pendant 3,5 h et on concentre un mélange de 10,5 g du diester ci-dessus et 150 ml d'hydrure de potassium 1N dans 100 ml d'éthanol. On acidifie le mélange avec de l'acide chlorhydrique 1N, on extrait trois fois par le chloroforme, on sèche et on concentre sous pression réduite pour obtenir un solide. On recristallise deux fois le solide dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole pour obtenir l'acide cis-(m-fluorophényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2.

On chauffe à reflux pendant 22 h un mélange agité de 8,0 g du diacide ci-dessus et 2,6 g d'urée dans 500 ml de xylène. On dilue la solution par le benzène, on lave à l'eau et on sèche sur sulfate de magnésium. On concentre la couche organique sous pression réduite pour obtenir le (m-fluorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 sous forme d'un solide blanchâtre.

A une solution agitée de 30 ml d'hydrure de sodium et de bis-(méthoxy-2 éthoxy)aluminium, on ajoute goutte à goutte une solution de 5,6 g de (m-fluorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 400 ml de benzène pendant 90 mn sous azote à la température ordinaire. On chauffe le mélange réactionnel à reflux sous azote pendant 90 mn. On décompose l'excès d'hydrure en ajoutant avec précaution 25 ml d'hydroxyde de sodium 10N, puis on dilue le mélange avec 200 ml d'eau. On sépare la phase benzénique et on extrait la phase aqueuse avec du chloroforme. On sèche les solutions organiques combinées



sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite pour obtenir un mélange d'un solide huileux et d'un liquide visqueux. On dissout ce mélange dans l'éthanol et on acidifie avec de l'acide chlorhydrique dans l'éthanol. On ajoute de l'éther pour obtenir un précipité qu'on recristallise dans l'acétonitrile pour obtenir le chlorhydrate de (m-fluorophényl)-1-aza-3-bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux gris ; F. 140-146°C.

#### EXEMPLE 8

##### Préparation du chlorhydrate de (-)-phényl-1-aza-3-bicyclo[3.1.0]hexane

A une suspension agitée de 18,7 g de (-)-phényl-1-cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 500 ml de benzène sous azote, on ajoute 150 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2-éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en 10 mn. On agite le mélange à la température ordinaire pendant 2 h, on porte à reflux pendant 4 h, puis on laisse reposer à la température ordinaire pendant 20 h. On ajoute avec précaution en agitant 150 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On lave la couche organique avec de l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore sous pression réduite sous forme d'une huile jaune. On dissout cette huile dans 300 ml d'éther. On fait barboter de l'acide chlorhydrique anhydre jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de précipitation et on filtre le mélange pour obtenir des cristaux incolores. On recristallise dans l'acétonitrile pour obtenir des cristaux jaune-brun clair ; F. 170-172°C.

#### EXEMPLE 9

##### Préparation de phényl-1-aza-3-bicyclo[3.1.0]hexane racémique

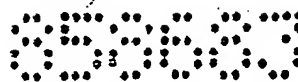
On reprend le mode opératoire de l'exemple 8 en utilisant le phényl-1-cyclopropanedicarboximide-1,2 (exemple 8 du brevet des États-Unis d'Amérique n° 3 146 571) sans ajouter d'acide chlorhydrique gazeux, on obtient le phényl-1-aza-3-bicyclo[3.1.0]hexane racémique ; E. 130-133°C (15 mmHg).

#### EXEMPLE 10

##### Préparation du chlorhydrate de (-)-méthyl-3-phényl-1-aza-3-bicyclo[3.1.0]hexane

A une solution de 18,7 g de (-)-phényl-1-cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 100 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute 5,0 g d'hydrure de sodium (à 54 % dans l'huile minérale) en 15 mn. On agite le mélange pendant 30 mn, puis on ajoute 10 ml d'iodométhane en 5 mn. On laisse le mélange reposer pendant 15 mn, on chauffe au bain-marie bouillant pendant 15 mn, on refroidit et on verse dans 250 ml d'eau. On filtre le mélange et on lave les cristaux à l'éther de pétrole, puis à l'air, pour obtenir le (-)-N-méthyl phényl-1-cyclopropanedicarboximide-1,2.





A une solution agitée de 5,0 g de (-)-N-méthyl phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 125 ml de benzène sous azote, on ajoute 30 ml d'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en 10 mn. On porte le mélange à reflux pendant 5 h, on refroidit et on ajoute avec précaution 60 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On lave la couche organique à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore sous pression réduite pour obtenir une huile ambrée. On dissout cette huile dans 250 ml d'éther, on sature avec de l'acide chlorhydrique et on filtre pour obtenir des cristaux incolores. On recristallise ces cristaux dans l'acétonitrile pour obtenir des cristaux incolores ; F. 194-196°C ;  $[\alpha]_D^{25} = -73^\circ$ .

#### EXEMPLE 11

##### Préparation du chlorhydrate de (-) (p-chlorophényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo-[3.1.0]hexane

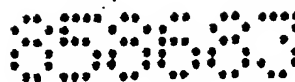
A une solution de 22,1 g de (-) (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 100 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute 5,0 g d'hydruure de sodium (à 54 % dans l'huile minérale) en 15 mn. On agite le mélange pendant 30 mn, puis on ajoute 10 ml d'iodométhane en 5 mn. On laisse le mélange reposer 15 mn, on chauffe au bain-marie bouillant pendant 15 mn, on refroidit et on verse dans 250 ml d'eau. On sépare les cristaux par filtration, on lave à l'éther de pétrole et on sèche à l'air pour obtenir des cristaux incolores de (-) N-méthyl (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2.

A une solution agitée de 11,8 g du produit ci-dessus dans 250 ml de benzène sous azote, on ajoute 60 ml d'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en 10 mn. On porte le mélange à reflux pendant 5 h, on refroidit et on ajoute avec précaution 60 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On lave la couche organique à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore sous pression réduite pour obtenir une huile ambrée. On dissout l'huile dans 250 ml d'éther, on sature avec de l'acide chlorhydrique et on filtre pour obtenir des cristaux incolores. On recristallise dans l'acétonitrile pour obtenir des cristaux incolores ; F. 211-212°C ;  $[\alpha]_D^{25} = -68^\circ$ .

#### EXEMPLE 12

##### Préparation du chlorhydrate de (+) (p-chlorophényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo-[3.1.0]hexane

A une solution agitée de 11,08 g de (+) (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 50 ml de diméthylformamide anhydre, on



ajoute 2,5 g d'hydrure de sodium (à 54 % dans l'huile minérale) en 15 mn sous azote. On agite le mélange pendant 30 mn et on ajoute 5 ml d'iodométhane en 5 mn. On laisse le mélange reposer 15 mn, on le chauffe au bain-marie bouillant pendant 15 mn, on le refroidit et on le verse dans 125 ml d'eau.

5 On filtre le mélange, on le lave à l'éther de pétrole et on le sèche pour obtenir des cristaux incolores de (+) N-méthyl (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2.

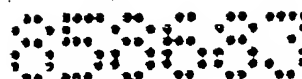
A une solution agitée de 3,92 g de (+) N-méthyl (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 100 ml de benzène sous azote, on ajoute 20 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en 10 mn. On agite le mélange pendant 2 h à la température ordinaire, puis on le porte à reflux pendant 2 h. On ajoute avec précaution 20 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On lave la couche benzénique à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore sous pression réduite pour obtenir une huile. On dissout l'huile dans 200 ml d'éther et on sature avec de l'acide chlorhydrique anhydre pour obtenir un gâzeux cristallin incolore qu'on recristallise dans l'acétonitrile pour obtenir le chlorhydrate de (+) (p-chlorophényl)-1 méthyl-3-aza-3 bicyclo[3.1.0]heptane sous forme de cristaux jaune-brun clair ; F. 209-210°C ;  $[\alpha]_D^{25} = + 67^\circ$ .

#### EXEMPLE 13

#### Préparation du chlorhydrate de (p-chlorophényl)-1 méthyl-3-aza-3 bicyclo[3.1.0]heptane racémique

A une solution agitée de 44,2 g de (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 200 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute 10,0 g d'hydrure de sodium (à 50 % dans l'huile minérale) en 5 mn. On ajoute lentement en agitant, en 5 mn, 20 ml d'iodométhane. On chauffe le mélange au bain-marie bouillant pendant 30 mn, on refroidit et on verse dans 500 ml d'eau. On recueille le solide par filtration et on le recristallise dans un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle pour obtenir des cristaux incolores de N-méthyl (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 racémique.

A une solution agitée de 11,8 g du produit ci-dessus dans 250 ml de benzène, sous atmosphère d'azote, on ajoute 60 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en 10 mn. Après 16 h de repos, on porte le mélange à reflux pendant 4 h, on le refroidit et on ajoute avec précaution 60 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On sèche la couche organique sur sulfate de sodium, puis sulfate de magnésium, on filtre et on évapore sous pression réduite pour obtenir la base libre



sous forme d'une huile jaune pâle. On dissout l'huile dans 200 ml d'éther et on sature avec de l'acide chlorhydrique gazeux anhydre. On recueille le solide et on le cristallise dans l'acétonitrile pour obtenir des tables jaune-brun clair ; F. 180-182°C.

#### 5 EXEMPLE 14

##### Préparation du chlorhydrate de benzyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A 37,4 g de phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 200 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute 10 g d'hydruure de sodium (à 50 % dans l'huile minérale) en agitant. On ajoute goutte à goutte 25,4 ml de chlorure de benzyle. On ajoute 20 mg d'iodure de potassium. On agite le mélange à la température ordinaire pendant 2 h, puis on le verse dans 1 litre d'eau pour obtenir un résidu gommeux qu'on traite avec de l'éther de pétrole pour produire le N-benzyl phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 sous forme de cristaux jaune pâle.

A une solution agitée de 13,87 g du produit ci-dessus dans 250 ml de benzène, sous azote, on ajoute 60 ml d'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en 10 mn. On porte le mélange à reflux pendant 5 h, on refroidit et on ajoute avec précaution 60 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On lave la couche benzénique à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore sous pression réduite pour obtenir une huile ambrée. On dissout l'huile dans l'éther, on ajoute de l'acide chlorhydrique gazeux anhydre et on recueille le solide qu'on recristallise dans l'alcool isopropylique pour obtenir des cristaux incolores ; F. 194-196°C.

#### EXEMPLE 15

##### Préparation du chlorhydrate de cyclopropylméthyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexane

A une suspension agitée de 61,2 g de phényl-1 cyclopropane-dicarboximide-1,2 (exemple 8 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 166 571) dans 2 l de benzène, on ajoute 400 ml d'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) sous azote. On agite le mélange à la température ordinaire pendant 2 h, on porte à reflux pendant 4 h, puis on agite à la température ordinaire pendant 20 h. On ajoute avec précaution 400 ml d'hydroxyde de sodium 10N en agitant. On lave deux fois la couche organique avec de l'hydroxyde de sodium dilué, puis de l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore pour obtenir une huile ambrée. On dissout l'huile dans l'acide chlorhydrique dilué, on lave à l'éther, on filtre et

on alcalinise le filtrat avec de l'hydroxyde de sodium. On extrait le filtrat basique avec du benzène, on sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore pour obtenir le phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme d'une huile ambrée. A une solution de 15,9 g de phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane dans 100 ml de benzène et 20 ml de triéthylamine, on ajoute 11,0 g de chlorure de l'acide cyclopropanecarboxylique dans 20 ml de benzène en 5 mn. On agite le mélange pendant 30 mn et on ajoute 50 ml d'eau. On extrait la couche benzénique avec du bicarbonate de sodium dilué, puis de l'acide chlorhydrique dilué, puis de l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore pour obtenir le cyclopropylcarbonyl-3-phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme d'une huile brune.

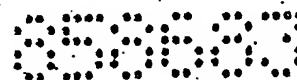
A une solution de 11,35 g de cyclopropylcarbonyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane (préparé ci-dessus) dans 100 ml de benzène, on ajoute 25 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en agitant. On laisse le mélange reposer pendant 18 h puis on le porte à reflux pendant 2 h, on refroidit et on ajoute lentement 25 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On lave la couche organique avec du chlorure de sodium saturé, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore sous forme d'une huile brune. On dissout cette huile dans l'éther et on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux anhydre pour obtenir des cristaux roses. On recristallise dans l'alcool isopropylique pour obtenir des cristaux roses ; F. 134-135°C.

De façon semblable, on fait réagir le (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane (exemple 35) avec du chlorure de cyclopropanecarboxyle pour obtenir le cyclopropanecarboxyl-3 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane qu'on réduit comme ci-dessus pour obtenir le chlorhydrate de cyclopropyl-méthyl-3 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores ; F. 120-132°C.

#### EXEMPLE 16

##### Préparation du chlorhydrate de chénéthyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A une solution agitée de 9,35 g de phényl-1 cyclopropane-dicarboximide-1,2 dans 50 ml de diméthylformamide, on ajoute 2,5 g d'hydrure de sodium (à 50 % dans l'huile minérale) en 5 mn. On chauffe ce mélange et on agite pendant 30 mn, on ajoute 0,1 g d'iodure de potassium, puis on ajoute 9,25 g de bromure de phénéthyle. On agite ce mélange pendant 30 mn, on chauffe au bain-marie bouillant pendant 15 mn, on agite à la température ordinaire pendant 15 mn, puis on verse dans un litre d'eau acidifiée avec de l'acide acétique. On extrait le mélange par le chlorure de méthyle et on



combine cette solution à 50 g de silicate de magnésium, puis on évapore sous pression réduite. On applique la poudre résiduelle à une colonne de silicate de magnésium et on élue avec un litre d'éther de pétrole, 500 ml de chlorure de méthylène et un litre de chloroforme, puis on évapore pour obtenir le N-phénéthyl phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 sous forme d'une huile incolore.

A une solution de 5,80 g du composé ci-dessus dans 50 ml de benzène, on ajoute 10 ml d'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)-aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en agitant. On laisse le mélange reposer pendant 18 h, on le porte à reflux pendant 2 h, on le refroidit et on le traite avec 10 ml d'hydroxyde de sodium 10N; comme décrit dans l'exemple 15, pour obtenir le produit cristallin; F. 207-209°C.

#### EXEMPLE 17

Préparation du chlorhydrate d'isopropyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On porte à reflux pendant 6 h un mélange de 20,6 g d'acide phényl-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 et 15 g de diisopropyl-1,3 urée dans 500 ml de xylène, on filtre et on chasse le solvant sous pression réduite pour obtenir une huile. On absorbe l'huile sur du silicate de magnésium dans 500 ml de chlorure de méthylène. On évapore le solvant pour laisser une poudre. On ajoute la poudre à du silicate de magnésium sur un entonnoir de Buchner et on élue avec 500 ml d'éther de pétrole, puis 1 litre de chlorure de méthylène. On évapore le chlorure de méthylène pour obtenir le N-isopropyl phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 sous forme d'une huile incolore.

A une solution de 9,17 g du produit ci-dessus dans 100 ml de benzène, on ajoute 20 ml d'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)-aluminium (à 70 % dans le benzène) en agitant. On laisse le mélange reposer pendant 18 h, on le porte à reflux pendant 2 h, on refroidit et on ajoute lentement 20 ml d'hydroxyde de sodium 10N, puis 30 ml d'hydroxyde de sodium 5N. On extrait la couche organique avec de l'acide chlorhydrique dilué. On alcalinise l'extrait aqueux avec de l'hydroxyde de sodium, on extrait par l'éther, on sèche sur sulfates de magnésium et on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux anhydre pour obtenir une gomme qu'on triture avec de l'éther et qu'on cristallise dans l'acétone pour obtenir des cristaux jaune-brun clair; F. 141-144°C.

De façon semblable, on obtient à partir de l'acide (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 et de la diphenyl-1,3 urée le N-phényl phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 que l'on réduit par l'hydruure



de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (à 70 % dans le benzène) pour obtenir le diphenyl-1,3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

#### EXEMPLE 18

Préparation du chlorhydrate de (p-trifluorométhylphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-  
5 hexane

On reprend le mode opératoire de l'exemple 6 pour transformer le p-(trifluorométhyl)phénylacétate d'éthyle en  $\alpha$ -bromo p-(trifluorométhyl)-phénylacétate d'éthyle [E. 92-95°C (0,4 mmHg)] que l'on fait réagir avec l'acrylate d'éthyle et l'hydrure de sodium, pour obtenir le (p-trifluorométhylphényl)-1 cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diéthyle [E. 108-110°C (0,2 mmHg)]. On hydrolyse par l'hydroxyde de potassium 1N pour obtenir l'acide cis-(p-trifluorométhylphényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 sous forme de cristaux incolores ; F. 161-162°C. On fait ensuite réagir ce diacide avec l'urée pour obtenir le (p-trifluorométhylphényl)-1 cyclopropane-15 dicarboximide-1,2 sous forme de cristaux incolores ; F. 164-165°C.

A une solution de 3,5 g de cet imide dans 75 ml de benzène, on ajoute 20 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène). On porte à reflux pendant 1 h, on refroidit à la température ordinaire et on décompose l'excès d'hydrure avec 20 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On lave la couche benzénique à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore sous pression réduite pour obtenir une huile ambrée. On dissout cette huile dans l'éther et on fait barboter dans la solution de l'acide chlorhydrique gazeux anhydre. On recueille par filtration le précipité formé et on le recristallise dans l'alcool isopropylique pour obtenir le produit ; F. 249-251°C.

#### EXEMPLE 19

Préparation du (p-chlorobenzoyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On fait réagir dans le benzène 19,35 g de (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, 10,59 g de carbonate de sodium et 17,5 g de chlorure de p-chlorobenzoyls. On évapore le benzène et on dissout le résidu pourpre foncé dans 200 ml de chloroforme et on lave successivement avec du carbonate de sodium à 5 %, de l'acide chlorhydrique 0,5N, puis de l'eau, et on sèche sur sulfate de sodium pour obtenir une huile pourpre foncé. On ajoute de l'éther pour obtenir le (p-chlorobenzoyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux gris (F. 98-100°C).

On dissout 16,60 g de (p-chlorobenzoyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane (préparé ci-dessus) dans 160 ml de benzène et on ajoute goutte à goutte 55,5 g d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)-aluminium (solution à 70 % dans le benzène). On porte le mélange à reflux pendant 2 h, on refroidit et on arrête lentement la réaction avec de l'hydroxyde de sodium 10N. On ajoute de l'eau, on sépare la couche organique, on lave trois fois avec de l'eau, puis on sèche sur sulfate de magnésium et de sodium. On chasse le solvant pour obtenir un solide blanchâtre ; P. 88-92°C.

De façon semblable, on réduit les amides suivants par l'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium pour obtenir les produits réduits correspondants :

<u>Amides</u>	<u>Produits de réduction</u>
<b>A</b>	
(Naphthyl-2 carbonyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane	(Naphthyl-2 méthyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane
<b>B</b>	
(Norbornène-5 yl-2 carbonyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane	(Norbornène-5 yl-2 méthyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane
<b>C</b>	
Acétyl-3 (p-aminophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane	Acétyl-3 (p-aminophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane
<b>D</b>	
(p-chlorophényl)-1 propargyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane	(p-chlorophényl)-1 propargyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On prépare les intermédiaires A, B et D ci-dessus par acylation de l'aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane correspondant avec le chlorure d'acide approprié, comme décrit dans l'exemple 19.

On prépare l'acétyl-3 (p-aminophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane par acétylation du (p-nitrophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane (exemple 34) comme dans l'exemple 19, suivie d'une réduction par le charbon palladié dans le tétrahydrofurane.

#### EXEMPLE 20

Préparation du (adamantyl-1 méthyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On fait réagir, comme dans l'exemple 36, un échantillon de 19,35 g de (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, 10,59 g de carbonate de sodium et 19,87 g de chlorure de l'acide adamantanecarboxylique-1, pour obtenir le (adamantyl-1 carbonyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme d'un solide blanc ; P. 163-165°C.



On traite, comme décrit dans l'exemple 19, une portion de 17,77 g d'[(adamantyl-1 carbonyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane (préparé ci-dessus) pour obtenir une huile jaune qui cristallise sous forme d'un solide blanc par repos ; F. 72-75°C.

#### 5 EXEMPLE 21

##### Préparation du chlorhydrate d'allyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A 18,7 g de phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 100 ml de diméthylformamide, on ajoute 5 g d'hydruure de sodium (à 50 % dans l'huile minérale). On chauffe le mélange au bain-marie bouillant et on ajoute en 5 mn, en agitant, 9 ml de bromure d'allyle. On chauffe le mélange au bain-marie bouillant pendant 30 mn puis à la température ordinaire pendant 2 h, on verse dans 1 litre d'eau et on extrait par le chlorure de méthylène. On mélange la couche organique avec 50 g de silicate de magnésium et on évapore avec un évaporateur rotatif. On ajoute ensuite le mélange à 200 g de silicate de magnésium sur un entonnoir de Buchner et on lave avec 1 litre d'éther de pétrole, puis 1 litre de chloroforme. On évapore la fraction chloroformique sous pression réduite pour obtenir le N-allyl phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 sous forme d'une huile incolore.

A une solution de 8,0 g du produit ci-dessus dans 70 ml de benzène, on ajoute 17,5 ml d'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)-ammonium (solution à 70 % dans le benzène). On porte le mélange à reflux pendant 2 h, puis on l'agite à la température ordinaire pendant 2 h. On traite comme décrit dans l'exemple 19 pour obtenir le produit désiré ; F. 122-123°C.

De façon semblable, on fait réagir le (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 (exemple 36) avec le bromure d'allyle pour obtenir le N-allyl (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 que l'on réduit comme ci-dessus pour obtenir le chlorhydrate d'allyl-3 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores ; F. 165-167°C.

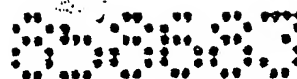
De façon semblable, on fait réagir le (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 (exemple 36) avec le bromure de propargyle, pour obtenir le N-propargyl (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 que l'on réduit comme ci-dessus pour obtenir le chlorhydrate de propargyl-3 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

#### 35 EXEMPLE 22

##### Préparation du chlorhydrate d'éthyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A 15,9 g de phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane dans 20 ml de pyridine, on ajoute 20 ml d'anhydride acétique. On laisse le mélange reposer





pendant une nuit à la température ordinaire, puis on évapore pour obtenir une huile. On dissout cette huile dans un mélange d'éther et de chlorure de méthylène, on lave avec de l'acide chlorhydrique dilué puis du bicarbonate de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore sous forme d'un  
 5 liquide ambre pâle. On cristallise ce liquide dans l'hexane pour obtenir l'acétyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane ; P. 63-65°C.

On traite 10,0 g d'acétyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexane préparé ci-dessus dans 100 ml de benzène avec 25 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène)  
 10 comme décrit dans l'exemple 19, pour obtenir des cristaux jaune-brun pâle ; P. 143-152°C.

#### EXEMPLE 23

Préparation du chlorhydrate de (cyclohexylméthyl)-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

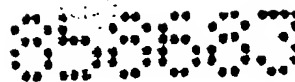
On ajoute 5,4 g de phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane à 60 ml de benzène. On ajoute en agitant 4,2 g de carbonate de sodium dans 40 ml d'eau. On ajoute 5,9 g de chlorure de cyclohexylcarbonyl dans 40 ml de benzène et on agite le mélange pendant une nuit. On extrait le solide huileux de la solution aqueuse par du chloroforme. On lave les extraits à l'eau et  
 15 à l'acide chlorhydrique dilué, on sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore. On extrait le résidu huileux par l'éther pour obtenir un solide blanc constitué de cyclohexylcarbonyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexane ; P. 51-52°C.

On traite 7,0 g de cyclohexylcarbonyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane préparé ci-dessus dans 50 ml de benzène avec 13 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) et 13 ml d'hydroxyde de sodium 10N, comme décrit dans l'exemple 19, pour obtenir le chlorhydrate sous forme de cristaux incolores ;  
 25 P. 215-218°C.

#### EXEMPLE 24

Préparation du chlorhydrate de (p-méthoxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On porte à reflux pendant 3,5 h un mélange de 2,6 g de (p-méthoxyphényl)-1 cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diéthyle (préparé selon le procédé de l'exemple 6 à partir du p-méthoxyphénylacétate d'éthyle),  
 35 20 ml d'hydroxyde de potassium 1N et 20 ml d'éthanol, puis on chasse l'éthanol par concentration. On ajoute 20 ml d'acide chlorhydrique 1N, puis on ajoute des portions d'acide jusqu'à ce que le pH soit égal à 1. On extrait trois fois le mélange par le chloroforme, on sèche et on concentre sous forme



d'un solide jaune. On recristallise ce solide dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane pour obtenir l'acide cis(p-méthoxyphényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 sous forme d'un solide jaune pâle.

On porte à reflux 6,6 g de ce diacide, 2,4 g d'urée et 300 ml de xylène et on agite pendant 24 h. On refroidit le mélange, on le dilue avec 25 ml de benzène, on lave à l'eau, on sèche et on concentre sous pression réduite pour obtenir un solide qu'on recristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane pour obtenir le (p-méthoxyphényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2.

On mélange 3,0 g du produit ci-dessus à 70 ml de benzène et on ajoute 20 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en 5 mn et en agitant. Après avoir agité pendant 30 mn, on porte à reflux pendant 1 h, puis on refroidit le mélange et on ajoute 20 ml d'hydroxyde de sodium 10N, puis du chlorure de sodium saturé. On sèche la couche organique sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore sous forme d'une huile. On dissout l'huile dans l'éther et on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux. On recristallise le solide formé dans l'alcool isopropylique pour obtenir des tables rose pâle. F. 174-175°C.

#### EXEMPLE 25

##### Préparation du chlorhydrate de (+)phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A une suspension agitée de 10 g de (+)phényl-1 cyclopropane-dicarbonimide-1,2 dans 300 ml de benzène sous azote, on ajoute 80 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène). On agite le mélange à la température ordinaire pendant ? on porte à reflux pendant 4 h, on agite à la température ordinaire pendant 20 h, puis on ajoute lentement, en agitant, 80 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On lave la couche organique avec du chlorure de sodium saturé, puis de l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on filtre. On évapore le filtrat, on ajoute de l'éther et on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux anhydre. On recueille le produit par filtration et on le recristallise dans l'acétonitrile pour obtenir des aiguilles incolores ; F. 169-171°C ;  $[\alpha]_D^{25} = +68^\circ$ .

#### EXEMPLE 26

##### Préparation du chlorhydrate de (p-chlorophényl)-1 (o-fluorobenzyl)-3 aza-3

##### bicyclo[3.1.0]hexane

On fait réagir 19,53 g de (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexane, 10,59 g de carbonate de sodium et 15,8 g de chlorure d'o-fluorobenzoyl



pour obtenir le (o-fluorobenzoyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexane sous forme d'une gomme brune.

On fait réagir 13,9 g d'(o-fluorobenzoyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane comme décrit dans l'exemple 19 avec 50 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène), pour obtenir une huile jaune clair. On traite cette base avec de l'acide chlorhydrique dans l'éthanol et de l'éther pour obtenir le chlorhydrate sous forme d'un solide blanc ; F. 204-206°C.

De façon semblable, on réduit le (p-fluorobenzoyl)-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane par l'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium pour obtenir le (p-fluorobenzyl)-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

De façon semblable, on transforme le (m-fluorobenzoyl)-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane en (m-fluorobenzyl)-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

#### EXEMPLE 27

##### Préparation du (dichloro-3,4 phényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On sature une solution de 59,5 g d'acide dichloro-3,4 phénylacétique dans 500 ml d'éthanol absolu avec de l'acide chlorhydrique anhydre, puis on chauffe à reflux pendant 2 h. On concentre le mélange à 100 ml sous pression réduite, on dilue avec 200 ml d'eau et on neutralise avec de l'hydroxyde d'ammonium concentré. On extrait trois fois ce mélange aqueux avec du chloroforme. On concentre et on décolore les extraits chloroformiques pour obtenir le dichloro-3,4 phénylacétate d'éthyle sous forme d'une huile jaune.

Dans un ballon à trois cols, muni d'un agitateur en Nichrome et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 7,0 g de dichloro-3,4 phénylacétate d'éthyle, 5,9 g de N-bromosuccinimide, 0,1 g de peroxyde de benzoyle et 150 ml de tétrachlorure de carbone. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 18 h, on refroidit et on filtre. On concentre le filtrat de tétrachlorure de carbone sous pression réduite pour obtenir un liquide orangé, foncé. On distille sous vide à 115-120°C (0,5 mmHg) pour obtenir l' $\alpha$ -bromodichloro-3,4 phénylacétate d'éthyle sous forme d'un liquide jaune pâle.

On transforme ce produit en cis(dichloro-3,4 phényl)-1 cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diéthyle selon le procédé de L.L. McCoy, J.A.C.S., 80, 6568 (1958).

On porte à reflux pendant 6 h un mélange de 150 g de ce diester et 66 g d'hydroxyde de potassium à 85 % dans 500 ml d'eau et 500 ml d'éthanol, puis on refroidit par la glace. On extrait la matière huileuse dans l'éther et on acidifie la couche aqueuse avec 100 ml d'acide chlorhydrique 12N. La couche huileuse inférieure cristallise lentement pour donner un gâteau cristallin incolore. On recristallise ce gâteau dans un mélange d'éthanol et d'acétat d'éthyle pour obtenir des cristaux incolores d'acide (dichloro-3,4 phényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2.

On porte à reflux pendant 6 h un mélange de 30,3 g de ce diacide et 12,6 g d'urée dans un litre de xylène. On chasse le solvant sous pression réduite et on met le résidu cristallin en suspension dans l'eau. On recueille les cristaux incolores par filtration, on lave à l'eau et on sèche à l'air pour obtenir le (dichloro-3,4 phényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2.

A 40 ml d'une solution 1M de borane dans le tétrahydrofurane, on ajoute en agitant sous atmosphère d'azote à 0°C une solution de 2,36 g de cet imide dans 30 ml de tétrahydrofurane, en 15 mm. On chauffe la solution au bain-marie bouillant pendant 1 h, puis on la refroidit par la glace et on ajoute 20 ml d'acide chlorhydrique 6N, puis on chasse le tétrahydrofurane sous pression réduite. On alcalinise le résidu avec 75 ml d'hydroxyde de sodium 5M et on extrait par l'éther. On sèche l'extrait sur sulfate de magnésium, on filtre et on purifie le filtrat avec de l'acide chlorhydrique. On recueille par filtration les cristaux précipités et on les recristallise dans l'alcool isopropylique pour obtenir 1,70 g de chlorhydrate de (dichloro-3,4 phényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores ; F. 130-131°C.

On réduit les imides suivants préparés comme ci-dessus en les aza-3 bicyclo[3.1.0]hexanes correspondants :

Imides	Produits de réduction
30 (p-éthylphényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 ; F. 102-104°C	chlorhydrate de (p-éthylphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane ; F. 207-209°C
35 (p-hexylphényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 ; F. 115-117°C	chlorhydrate de (p-hexylphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane ; F. 181-183°C
(m-tolyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 ; F. 164-166°C	chlorhydrate de (m-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane ; F. 129-131°C
40 (p-bromophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 ; F. 150-151°C	chlorhydrate de (p-bromophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane ; F. 231-233°C
(p-fluorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 ; F. 146-148°C	chlorhydrate de (p-fluorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane ; F. 170-172°C



On opère comme ci-dessus pour transformer le N-benzoyl (p-bromophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 obtenu par réaction du (p-bromophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 et du chlorure de benzoyle, comme dans l'exemple 14, en benzyl-3 (p-bromophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane ; F. 69-70°C.

#### EXEMPLE 28

#### Préparation du chlorhydrate de (m-méthoxyphényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On dissout 92,3 g de m-anisidine dans 225 ml d'acide chlorhydrique concentré, 150 ml d'eau et 150 g de glace et on refroidit à 0°C. On soumet le mélange à une diazotation ménagée en agitant énergiquement entre 0 et 5°C avec 52,5 g de nitrite de sodium dans 120 ml d'eau. On ajoute ensuite ce mélange à 83,25 g de N-méthylmaleimide dans 225 ml d'acétone à 0°C. On ajuste le pH à 3,0 et on ajoute en une seule portion 25,5 g de chlorure cuivreux, puis 200 ml d'acétone en agitant. On évapore l'acétone et on décante la couche aqueuse pour obtenir un résidu noir qu'on fait bouillir avec 1 litre de benzène, qu'on sèche sur sulfate de magnésium et qu'on filtre sur un entonnoir de Büchner contenant 50 g de silicate de magnésium activé. On fait bouillir le résidu avec 1 litre de benzène et on filtre sur du silicate de magnésium activé. On évapore le filtrat sous pression réduite, puis on chauffe pendant 10 mn avec 100 ml de bromure-2,3 pour assurer la dichlorhydratation. On combine cette solution à 300 ml d'eau et 400 ml de pyridine et on filtre. On presse le gâteau obtenu pour sécher l'huile noire, puis on le porte à ébullition avec 300 ml d'isohexanol à 90 %. On refroidit et on filtre pour obtenir le (m-méthoxyphényl)-2 N-méthylmaleimide sous forme de cristaux orangés ; F. 138-146°C.

On transforme ce produit en (m-méthoxyphényl)-1 N-méthylcyclopropanedicarboximide-1,2 selon le procédé de P.T. Izzo, J. Organic Chemistry, 28, 1713 (1963).

A un mélange de 3,0 g de cet imide dans 70 ml de benzène, on ajoute 20 ml d'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en 5 mn sous azote et en agitant. On agite le mélange pendant 30 mn, on le porte à reflux pendant 1 h, on le refroidit et on ajoute 20 ml d'hydroxyde de sodium 10N, puis du chlorure de sodium saturé. On sèche la couche organique sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore pour obtenir des cristaux qu'on recristallise dans l'éther. On fait réagir avec l'acide chlorhydrique gazeux et on recristallise dans l'alcool isopropylique pour obtenir le chlorhydrate de (m-méthoxyphényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane cristallin ; F. 148-150°C.

EXEMPLE 29Préparation du chlorhydrate de (+)phényl-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On fait réagir un mélange de 10 g. de (+)phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2, 2,67 g d'hydrure de sodium (à 50 % dans l'huile minérale), 50 ml de diméthylformamide et 5 ml d'iodure de méthyle et on le verse dans 500 ml d'eau. On extrait ce mélange par le chlorure de méthylène, on lave à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore. On adsorbe le résidu sur du silicate de magnésium activé sur un entonnoir de Buchner et on lave avec 250 ml de benzène. On lave l'éluat avec 500 ml de chlorure de méthylène et on évapore pour obtenir des cristaux verts de (+)phényl-1 N-méthylcyclopropanedicarboximide-1,2.

On fait réagir 3,0 g de cet imide dans 70 ml de benzène anhydre avec 20 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène). On agite le mélange pendant 15 mn à la température ordinaire, puis on le chauffe au bain-marie bouillant pendant 15 mn. Après refroidissement, on traite le mélange réactionnel comme décrit dans l'exemple 12 pour obtenir le chlorhydrate de (+)phényl-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux ; P. 188-190°C ;  $[\alpha]_D^{25} = +72^\circ$ .

EXEMPLE 30

20 Préparation du chlorhydrate de (chloro-4  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro m-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On reprend le schéma opératoire de l'exemple 6 pour transformer le (chloro-4  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro m-tolyl)acétate de méthyle en bromo(chloro-4  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro m-tolyl)acétate de méthyle que l'on fait réagir avec un mélange d'acrylate de méthyle et d'hydrure de sodium pour obtenir le (chloro-4  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro m-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diméthyle. On hydrolyse par l'hydroxyde de potassium 1N pour obtenir l'acide cis-(chloro-4  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro m-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 sous forme de cristaux incolores ; P. 167-169°C, puis on fait réagir le diacide avec de l'urée pour obtenir le (chloro-4  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro m-tolyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 sous forme de cristaux incolores ; P. 123-124°C.

35 A une solution de 128 g de (chloro-4  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro m-tolyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 10 ml de benzène, on ajoute 1,0 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène). On porte à reflux pendant 1 h, on refroidit à la température ordinaire et on décompose l'excès d'hydrure avec 1 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On lave la couche benzénique à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore sous pression réduite pour obtenir une huile

ombrée. On dissout cette huile dans l'éther et on fait barboter dans la solution de l'acide chlorhydrique anhydre. On recueille le précipité obtenu par filtration et on le recristallise dans l'alcool isopropylique pour obtenir le chlorhydrate de (chloro-4  $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro m-tolyl)-1-aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane. On purifie le chlorhydrate par recristallisation dans l'acétonitrile pour obtenir des cristaux incolores ; F. 164-166°C.

#### EXEMPLE 31

##### Préparation du chlorhydrate de diméthyl-3,6 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A une solution agitée de N-méthyl méthyl-3 cyclopropanedicarboximide-1,2 (exemple 2 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 166 571) dans le benzène, on ajoute de l'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)-aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en plusieurs minutes. On agite cette solution à la température ordinaire pendant plusieurs heures, on porte à reflux pendant 1 h, puis on refroidit, on combine avec de l'hydroxyde de sodium et on traite avec conversion en chlorhydrate comme décrit dans l'exemple 11 pour obtenir le produit désiré.

#### EXEMPLE 32

##### Préparation du (p-acétamidophényl)-1 éthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A une suspension l'éthyl-3 (p-aminophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane (exemple 19) dans l'acétate de sodium aqueux, on ajoute de l'anhydride acétique. On chauffe au bain-marie bouillant pendant plusieurs minutes, puis on filtre pour obtenir le produit désiré.

#### EXEMPLE 33

##### Préparation du (m-hydroxyphényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On porte à reflux pendant plusieurs heures une solution de (m-méthoxyphényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane dans l'acide bromhydrique à 48 %, puis on alcalinise la solution avec du bicarbonate de sodium. On recueille le phénol désiré par filtration.

#### EXEMPLE 34

##### Préparation du chlorhydrate de (p-nitrophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A une suspension agitée de 20,6 g d'acide phényl-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 dans 25 ml d'acide sulfurique concentré à 0°C, on ajoute 15 ml d'acide nitrique concentré en 30 mn. On agite ensuite la solution obtenue à la température ambiante pendant 30 mn, puis on la verse sur de la glace. On recristallise le produit cristallin dans un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir l'acide (p-nitrophényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 sous forme de cristaux incolores ; F. 138-144°C.



On transforme la diacide ci-dessus en (p-nitrophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 ; F. 171-173°C, selon le procédé décrit dans l'exemple 6.

- On ajoute une solution de l'imide ci-dessus dans
- 5 le tétrahydrofurane à une solution 1N de borane dans le tétrahydrofurane à 0°C sous azote. On porte la solution à reflux pendant 1 h, on refroidit à 0°C, puis on ajoute de l'acide chlorhydrique 6N. On chasse le tétrahydrofurane sous pression réduite et on soumet la matière résiduelle à une distribution entre l'éther et l'hydroxyde de sodium. On sèche la solution éthérée
- 10 renfermant la (p-nitrophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sur sulfate de magnésium et on filtre, puis on ajoute au filtrat de l'acide chlorhydrique pour obtenir le produit sous forme d'un solide brun ; F. 215-217°C.

#### EXEMPLE 35

#### Préparation du chlorhydrate d'(o-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

- 15 On porte à reflux pendant 20 h un mélange agité de 36,9 g d'o-chlorophénylacétate de méthyle, 36,0 g de N-bromosuccinimide et deux gouttes d'acide bromhydrique à 48 % dans 500 ml de tétrachlorure de carbone, puis on filtre sur silicate de magnésium. On évapore sous pression réduite pour obtenir l'α-bromo o-chlorophénylacétate de méthyle sous forme
- 20 d'un liquide de couleur paille.

- A une suspension agitée de 4,8 g d'hydruure de sodium (à 90 % dans l'huile minérale) dans 100 ml d'un mélange 1/1 de benzène et de N,N-diméthylformamide, on ajoute un mélange de 26,3 g du bromoester ci-dessus et 8,89 g d'acrylate de méthyle en 30 mn. On agite le mélange à la température
- 25 ordinaire pendant 4 h, puis on décompose l'excès d'hydruure de sodium avec 2 ml de méthanol et on verse le mélange dans 500 ml d'eau. On lave la couche organique à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore pour obtenir l'(o-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diméthyle sous forme d'une huile brune.

- 30 On porte à reflux pendant 6 h, 17,35 g du diester ci-dessus et 200 ml d'hydroxyde de potassium 1N dans 50 ml d'éthanol. On réduit le volume de la solution à moitié sous pression réduite et on acidifie pour obtenir l'acide (o-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 sous forme d'une huile brune.

- 35 On porte à reflux pendant 6 h un mélange de 10,0 g du diacide ci-dessus et 3,4 g d'urée dans 500 ml de xylène. On lave la solution à l'eau et au bicarbonate de sodium, puis on sèche sur sulfate de magnésium pour obtenir un solide jaune-brun. On recristallise dans l'éthanol pour





obtenir la (o-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 sous forme de cristaux incolores ; F. 154-156°C.

- 5 A 1,35 g de l'imide ci-dessus dans 30 ml de benzène, on ajoute 9 ml d'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en 2 mn et en agitant. On agite la solution à la température ordinaire pendant 15 mn, puis on la porte à reflux pendant 30 mn. A la solution refroidie, on ajoute 10 ml d'hydroxyde de sodium 10N et on lave la couche benzénique à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on filtre. On évapore le filtrat sous pression réduite et on dissout l'huile résiduelle dans l'éther et on ajoute à cette solution 10 de l'acide chlorhydrique gazeux anhydre. On recristallise le produit précipité dans l'alcool isopropylique pour obtenir le chlorhydrate d'(o-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores ; F. 138-190°C.

#### 15 EXEMPLE 36

##### Préparation du chlorhydrate de (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

- A 120 g d'acide p-tolylacétique, on ajoute 230 ml de chlorure de thionyle et on laisse la solution reposer à la température ordinaire pendant 2 h, puis on chauffe à 60°C pendant 1 h. On ajoute à cette 20 solution 235 g de 3-bromosuccinimide et 10 gouttes d'acide bromhydrique à 48 %, on porte le mélange à reflux au bain d'huile à 90°C pendant 1 h. On rajoute 90 ml de chlorure de thionyle et on poursuit le reflux pendant 45 mn. On distille le mélange sous pression réduite pour éliminer 250 ml de chlorure de thionyle et on verse le liquide résiduel en 15 mn dans 500 ml de méthanol 25 froid, en agitant et en refroidissant par la glace. On évapore cette solution sous pression réduite pour obtenir une huile foncée qu'on dissout dans 100 ml de chloroforme. On lave la solution avec 500 ml d'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on filtre. On évapore le filtrat sous pression réduite pour obtenir une huile foncée qu'on distille pour obtenir 30 du bromoester sous forme d'un liquide jaune pâle ; E. 115-120°C (0,05 mmHg). On fait ensuite réagir le liquide jaune pâle avec un mélange d'acrylate de méthyle et d'hydruure de sodium dans l'éther (comme dans l'exemple 6) pour obtenir le cis-(p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diméthyle ; F. 58-59°C. On hydrolyse par l'hydroxyde de potassium 1N, puis on acidifie 35 par l'acide chlorhydrique (comme dans l'exemple 6) pour obtenir l'acide cis-(p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 sous forme de cristaux incolores ; F. 188-190°C. On fait ensuite réagir ce diacide avec de l'urée (comme dans l'exemple 6) pour obtenir le (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 sous forme de cristaux jaune pâle ; F. 82-85°C.



A un mélange de 20,1 g de cet imide dans 600 ml de benzène, on ajoute 160 ml d'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)-aluminium et on poursuit la réaction comme dans l'exemple 8, puis on décompose l'excès de réactif avec 160 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On lave la couche benzénique à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on filtre. On évapore le filtrat sous pression réduite pour obtenir une huile foncée qu'on dissout dans l'éther, puis on fait barboter de l'acide chlorhydrique anhydre dans la solution. On recueille le précipité formé par filtration et on le recristallise dans un mélange d'acétonitrile et de méthanol pour obtenir 12,1 g de chlorhydrate de (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de tables brun-jaune pâle ; F. 207-208°C.

On opère comme dans l'exemple précédent pour préparer à partir du (p-cumyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 ; F. 147-148°C, le chlorhydrate de (p-cumyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane ; F. 231-232°C.

On réduit les imides suivants pour obtenir les chlorhydrates d'amines correspondants :

Imides	Aza-3 bicyclo[3.1.0]hexanes
( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro m-tolyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 ; F. 94-95,5°C	chlorhydrate d'( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro m-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane ; F. 146-148°C
(bromo-3 méthoxy-4 phényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 ; F. 184-185°C	chlorhydrate de (bromo-3 méthoxy-4 phényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane ; F. 108-211°C
(o-tolyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2	chlorhydrate d'(o-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane
(p-cyclohexylphényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2	(p-cyclohexylphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane
(biphényl-4)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2	(biphényl-4)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

### 30 EXEMPLE 37

#### Préparation du chlorhydrate de (+) (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On dilue une solution de 94,8 g d'acide (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 racémique (exemple 36) et 73,8 g de (-)  $\alpha$ -(naphtyl-1) éthylamine dans 300 ml de tétrahydrofuranne avec 300 ml d'éther éthylique et on laisse reposer à la température ordinaire jusqu'à ce que la cristallisation soit achevée. On filtre le mélange et on lave les cristaux recueillis avec du tétrahydrofuranne froid pour obtenir 4,95 g d'un sel constitué d'un équivalent molaire d'acide (+) (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 et d'un équivalent molaire de (-)  $\alpha$ -(naphtyl-1)éthylamine.

On agite le sel avec une solution d'hydroxyde de sodium et de l'éther. On acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique 12N et on recueille



le produit par filtration pour obtenir 25,0 g d'acide (+) (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 sous forme de cristaux incolores ;  $[\alpha]_D^{25} = 192^\circ$ .

On porte à reflux et on agite pendant 5 h, 15,0 g d'acide (+) (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2, 6,6 g d'urée et 500 ml de xylène. On filtre ensuite le mélange réactionnel à chaud et on évapore le filtrat sous pression réduite pour obtenir le (+) (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 sous forme de cristaux incolores ; F. 148-155°C.

On mélange 14 g du produit ci-dessus à 420 ml de benzène et on ajoute en 15 mn en agitant 112 ml d'hydruure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène). Après 1,5 h de reflux, on refroidit le mélange et on ajoute 160 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On sèche la couche organique sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore pour obtenir une huile. On dissout l'huile dans l'éther et on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux. On recristallise le solide formé dans l'acétonitrile pour obtenir le chlorhydrate de (+) (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores ; F. 203-210,5°C ;  $[\alpha]_D^{25} = +64,5^\circ$ .

On combine le diacide racémique ci-dessus avec une quantité équivalente de brucine dans l'éthanol pour obtenir un sel constitué d'un équivalent moléculaire d'acide (-) (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 et d'un équivalent moléculaire de brucine ;  $[\alpha]_D^{25} = -46^\circ$ . On traite le sel comme ci-dessus pour obtenir l'acide (-) (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 sous forme de cristaux incolores ;  $[\alpha]_D^{25} = -189^\circ$ .

En opérant comme ci-dessus, on transforme l'acide (-) (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 en (-) (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 ; F. 145-148°C ;  $[\alpha]_D^{25} = -74^\circ$ , puis on réduit comme ci-dessus pour obtenir le chlorhydrate de (-) (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores ; F. 204-207°C ;  $[\alpha]_D^{25} = -64^\circ$ .

#### EXEMPLE 38

##### Préparation du chlorhydrate de méthyl-3 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium un mélange de 4,19 g de chlorhydrate de (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane et 20 ml d'eau et on extrait le mélange avec de l'éther, puis on évapore l'éther pour obtenir une huile. On combine l'huile à 40 ml d'acide formique à 97 % et 35 ml de formaldéhyde à 37 %, puis on chauffe la solution au bain-marie bouillant pendant 2 h. On refroidit la solution, on l'alcalinise avec de



l'hydroxyde de sodium, puis on extrait par l'éther. On sèche l'extrait sur sulfate de magnésium, on filtre et onature le filtrat avec de l'acide chlorhydrique. On recueille les cristaux précipités et on les recrystallise dans l'alcool isopropylique pour obtenir le chlorhydrate de méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores ; F. 197-198°C.

On peut également transformer comme ci-dessus les amines suivantes en les dérivés de type N-méthyle correspondants :

Amines	Dérivés de type N-méthyle
(+) (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane	(+) méthyl-3 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane
(-) (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane	(-) méthyl-3 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

#### EXEMPLE 39

##### Préparation du chlorhydrate de (p-hydroxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A une suspension de 7,2 g (0,15 mole) d'hydru de sodium (dispersion dans l'huile à 50 %) dans 170 ml de N,N-diméthylformamide entre 0 et 5°C, on ajoute une solution de 10,1 ml d'éthanethiol dans 85 ml de N,N-diméthylformamide en 15 mn. On rajoute 3,16 g d'hydru de sodium, puis 14,4 g de chlorhydrate de (p-méthoxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane. Après addition de 40 ml de N,N-diméthylformamide, on porte le mélange à reflux pendant 4 h, puis on chasse le solvant. On dissout le résidu dans 150 ml d'eau et on extrait l'huile minérale par l'éther. On acidifie la solution aqueuse avec de l'acide acétique et on recueille les cristaux précipités par filtration pour obtenir 9,8 g de formyl-3 (p-hydroxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux jaune-brun ; F. 166-167°C.

On chauffe au bain-marie bouillant pendant 3 h sous atmosphère d'azote une solution de 4,50 g du dérivé de type N-formyle ci-dessus dans 40 ml d'hydroxyde de sodium 1,25N. On neutralise la solution refroidie avec de l'acide acétique et on filtre pour obtenir 3,30 g de l'amine sous forme d'une poudre jaune-brun ; F. 174-177°C. On dissout cette poudre dans 20 ml d'éthanol absolu et on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans la solution. On évapore le liquide pour obtenir 3,78 g de chlorhydrate de (p-hydroxyphényl) aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux jaune-brun ; F. 195-196°C.

#### EXEMPLE 40

##### Préparation du chlorhydrate de (m-hydroxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

En opérant comme décrit dans l'exemple 39, on transforme le chlorhydrate de (m-méthoxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane en formyl-3 (m-hydroxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane ; F. 129-130°C. On hydrolyse



ce composé par l'hydroxyde de sodium comme décrit ci-dessus pour obtenir le chlorhydrate de (m-hydroxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux jaune-brun pâle ; F. 209-210°C.

#### EXEMPLE 41

#### 5 Préparation du chlorhydrate de (p-éthoxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A un mélange agité de 1,0 g de formyl-3 (p-hydroxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane et 0,7 g de carbonate de potassium dans 25 ml d'éthanol absolu, on ajoute une solution de 3,2 g d'iodure d'éthyle dans 10 ml d'éthanol absolu. On porte le mélange à reflux pendant 2 h, puis on le filtre et on l'évapore. On combine le mélange résiduel de cristaux et de liquide avec de l'eau, puis on extrait par le chloroforme et on sèche l'extrait sur sulfate de magnésium, puis on évapore pour obtenir 1,0 g d'un liquide visqueux incolore qui cristallise par repos. On recristallise dans l'hexane pour obtenir 0,31 g de cristaux incolores de formyl-3 (p-éthoxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane ; F. 43-51°C.

On chauffe au bain-marie bouillant pendant 30 mn une solution de 2,0 g de ce composé dans 50 ml d'éthanol et 20 ml d'hydroxyde de sodium 5N, puis on chasse l'éthanol sous pression réduite. On extrait le résidu par l'éther et on sèche l'extract sur sulfate de magnésium, on filtre puis on évapore pour obtenir le (p-éthoxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores ; F. 42-49°C. On combine ces cristaux à de l'acide chlorhydrique dans l'éthanol pour obtenir le chlorhydrate de (p-éthoxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores ; F. 192-193°C.

#### 25 EXEMPLE 42

#### Préparation du chlorhydrate de phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On ajoute une solution de 9,00 g d'acide cis-phényl-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 dans 100 ml de tétrahydrofuranne à 180 ml de borane BH dans le tétrahydrofuranne à 0°C sous azote en 15 mn. On maintient la solution à la température ordinaire pendant 30 mn, puis on la porte à reflux pendant 4 h. Après avoir refroidi le mélange réactionnel par la glace, on ajoute 60 ml d'acide chlorhydrique 6N et on chasse le tétrahydrofuranne sous pression réduite. On alcalinise le résidu aqueux avec de l'hydroxyde de sodium et on extrait par l'éther. On sèche l'extrait sur carbonate de potassium et on évapore la solution filtrée pour obtenir 7,7 g de cis-phényl-1 cyclopropane-1,2 diméthanol.



- On refroidit à  $-10^{\circ}\text{C}$  une solution de 6,00 g du diol ci-dessus dans 335 ml de dichlorométhane et 14 ml de triéthylamine et on l'ajoute à 8,45 g de chlorure de méthanesulfonyle en 15 mn. On agite à la température ordinaire pendant 30 mn, puis on lave avec de l'acide chlorhydrique dilué froid, puis de l'eau froide et, finalement, une solution de bicarbonate de sodium à 10 %. On sèche la solution organique sur sulfate de magnésium et on évapore la solution filtrée pour obtenir 8,40 g de diméthanesulfonate sous forme d'une huile jaune pâle. On combine une solution de cette huile dans 100 ml de tétrahydrofurane à 1,0 g de sodamide et on porte le mélange à reflux puis on filtre. On évapore la solution pour obtenir le phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme d'un liquide incolore. On transforme cette amine en le chlorhydrate avec de l'acide chlorhydrique dans l'éthanol pour obtenir le chlorhydrate de phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane. Après recristallisation dans l'acétonitrile, on obtient le produit sous forme de cristaux incolores ; F.  $166-167^{\circ}\text{C}$ .

#### EXEMPLE 43

##### Préparation du chlorhydrate de (m-chlorophényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

- On reprend le mode opératoire de l'exemple 10 pour obtenir, à partir du (m-chlorophényl)-1 1-méthylcyclopropanedicarboximide-1,2, F.  $70-73^{\circ}\text{C}$ , préparé à partir du (m-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 (exemple 6) et de l'acide de méthyle, le chlorhydrate de (m-chlorophényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores ; F.  $130-132^{\circ}\text{C}$ .

#### EXEMPLE 44

##### Préparation du (p-chlorophényl)-1 éthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

- Selon la procédure de l'exemple 19, on fait réagir le (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane (exemple 1) avec le chlorure d'acétyle pour obtenir l'acétyl-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane que l'on transforme en (p-chlorophényl)-1 éthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane qu'on obtient sous forme d'une huile brune.

#### EXEMPLE 45

##### Préparation du fumarate de [bis(p-fluorophényl)-4,4 butyl]-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

- On agite jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement d'hydrogène un mélange d'hydrure de sodium et de phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 166 571) dans le N,N-diéthylformamide anhydre. On ajoute du chloro-1 bis(fluoro-4 phényl)-4,4 butane et on agite le mélange pendant 20 h à la température ordinaire, puis

on le chauffe pendant une durée brève à 100°C. On combine le mélange avec de l'eau, on extrait par l'éther, puis on évapore l'extrait pour obtenir le N-[bis(p-fluorophényl)-4,4 butyl]phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 sous forme d'un produit vitreux incolore.

- 5 On réduit le composé ci-dessus comme dans l'exemple 10 et on combine la base à l'acide fumarique pour obtenir le fumarate de [bis(p-fluorophényl)-4,4 butyl]-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores, F. 153-155°C.

- 10 Comme ci-dessus, on transforme le (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 344 026) en N-[bis(p-fluorophényl)-4,4 butyl] (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 ; F. 98-99°C. On réduit ce composé comme dans l'exemple 27 et on combine la base à l'acide fumarique pour obtenir le fumarate de [bis(p-fluorophényl)-4,4 butyl]-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-  
15 hexane sous forme de cristaux incolores ; F. 152-154°C.

#### EXEMPLE 45

Préparation du chlorhydrate de [(p-fluorobenzoyl)-3 propyl]-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

- On porte à reflux pendant 24 h un mélange de 15,9 g de phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane (exemple 9), 20,1 g de  $\gamma$ -chloro-  
20 p-fluorobutyrophénone et 10 mg d'iodure de potassium dans 100 ml de toluène. On filtre pour obtenir 11,6 g de chlorhydrate de phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexane ; F. 151-157°C. On évapore le filtrat pour obtenir une huile brune que l'on combine à l'acide chlorhydrique 2N et au chloroforme. On recueille  
25 par filtration les cristaux formés dans la couche de chloroforme et on les recrystallise dans l'éthanol pour obtenir 3,10 g de chlorhydrate de [(p-fluorobenzoyl)-3 propyl]-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux jaune-brun pâle ; F. 151-153°C.

#### EXEMPLE 47

- 30 Préparation du chlorhydrate de (m-méthoxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

- On fait réagir du m-méthoxymandélate de méthyle avec du tribromure de phosphore, selon la procédé de I.P. Beletskaya, Zh. Obshch. Khim., 34, 321 (1964) pour obtenir le bromo(m-méthoxyphényl)acétate de méthyle sous forme d'un liquide jaune pâle que l'on utilise ci-après sans  
35 purification complémentaire.



De façon semblable, on peut transformer les esters mandéliques suivants en les bromoesters correspondants :

<u>Esters mandéliques</u>	<u>Bromoesters</u>
(p-hexyl)mandélate d'éthyle	bromo(p-hexylphényl)acétate d'éthyle
5 (p-isopropyl)mandélate d'éthyle	bromo(p-cumyl)acétate d'éthyle
(m-méthyl)mandélate de méthyle	bromo(m-tolyl)acétate de méthyle
(o-méthyl)mandélate de méthyle	bromo(o-tolyl)acétate de méthyle

On porte à reflux pendant 16 h un mélange de 37,0 g de (m-méthoxyphényl)-1 cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diméthyle (préparé selon le procédé de l'exemple 6 à partir du bromo(m-méthoxyphényl)acétate de méthyle et de l'acrylate de méthyle), 20 g d'hydroxyde de potassium et 200 ml d'un mélange 1/1 d'eau et de méthanol. On ajoute par portions de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à ce que le pH soit égal à 1. On extrait trois fois le mélange à l'éther, on sèche et on concentre pour 15 obtenir l'acide cis-(m-méthoxyphényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 sous forme d'une gomme jaune pâle.

On porte à reflux et on agite, pendant 5 h, 34,7 g de ce diacide, 12 g d'urée et 750 ml de xylène. On refroidit le mélange et on décante la solution surnageante que l'on filtre sur silicate de magnésium, 20 puis on concentre le filtrat sous pression réduite sous forme d'un solide qu'on recristallise dans l'éthanol pour obtenir le (m-méthoxyphényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 ; F. 125-127°C.

On mélange 3,0 g du produit ci-dessus avec 75 ml de benzène et on ajoute en 5 mn en agitant 20 ml d'hydruure de sodium et de bis- 25 (méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène). On laisse pendant une demi-heure et on porte à reflux pendant 1 h, puis on refroidit le mélange et on ajoute 20 ml d'hydroxyde de sodium 10N, puis du chlorure de sodium saturé. On lave la couche organique à l'eau, puis on la sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore sous forme d'une huile. On 30 dissout l'huile dans l'éther et on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux. On recristallise le solide formé dans l'acétonitrile pour obtenir le chlorhydrate de (m-méthoxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores ; F. 150-152°C.

#### EXEMPLE 48

35 Préparation du chlorhydrate de (m-hydroxyphényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexane

On combine le chlorhydrate de (m-méthoxyphényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane avec de l'hydruure de sodium et de l'éthanedithiol



dans le N,N-diméthylformamide, comme dans l'exemple 40, pour obtenir le chlorhydrate de (m-hydroxyphényl)-1 méthyl-3-aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

#### EXEMPLE 49

Préparation du chlorhydrate de [(p-méthoxyméthyl)phényl]-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]

5 hexane

On irradie avec une lampe au tungstène de 500 W pendant 2 h un mélange de 2,48 g de cis-(p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diméthyle (exemple 36), 1,78 g de N-bromosuccinimide et 5 mg d'azabisobutyronitrile dans 50 ml de tétrachlorure de carbone. On filtre et  
10 on évapore le filtrat pour obtenir le cis-( $\alpha$ -bromo p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diméthyle sous forme de cristaux jaune-brun que l'on utilise dans la transformation suivante sans purification complémentaire.

On agite le dérivé bromobenzyle ci-dessus avec une solution de méthylate de sodium dans le méthanol pendant 2 h, puis on porte  
15 à reflux pendant 3 h et on évapore le méthanol. On soumet le résidu à une opération de partage entre l'eau et le dichlorométhane et on évapore la solution organique pour obtenir le cis[(p-méthoxyméthyl)phényl]-1 cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diméthyle sous forme d'une huile foncée qu'on utilise dans la préparation suivante sans purification complémentaire.

On hydrolyse le diester précédent avec de l'hydroxyde de potassium dans le méthanol, comme dans l'exemple 3, pour obtenir l'acide  
20 cis[(p-méthoxyméthyl)phényl]-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 sous forme d'une huile brune.

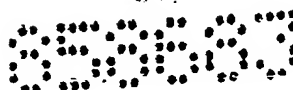
On porte l'acide dicarboxylique précédent à reflux avec de l'anhydride dans le toluène, comme dans l'exemple 5, pour obtenir le  
25 [(p-méthoxyméthyl)phényl]-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 sous forme de cristaux incolores ; F. 122-124°C.

On réduit l'imide précédent avec un mélange de borane et de tétrahydrofurane, comme dans l'exemple 27, pour obtenir le chlorhydrate  
30 de [(p-méthoxyméthyl)phényl]-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

#### EXEMPLE 50

Préparation de l'hexyl-3 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On fait réagir le (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane (exemple 36) avec le borohydrure de sodium et l'acide hexanoïque, selon le  
35 procédé d'alkylation réductrice décrit par G.W. Gribble et col., Synthesis, 702 (1975), pour obtenir le chlorhydrate d'hexyl-3 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane ; F. 182-184°C.

EXEMPLE 51Préparation de la (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexanone-2

- A une suspension de 5,0 g d'hydrure de sodium (dispersion à 50 % dans l'huile minérale), dans 350 ml d'éther et 0,5 ml de méthanol, on
- 5 ajoute une solution de 24,0 g de p-bromotolylacétate de méthyle, 8,0 g d'acrylonitrile et 1,0 ml de méthanol, entre 20 et 28°C, en 30 mn. Après avoir agité pendant encore 1 h, on ajoute 10 ml de méthanol et on lave la solution étherée à l'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on évapore la solution filtrée pour obtenir 5,5 g de cristaux - jaunes.
- 10 On recristallise dans l'éthanol pour obtenir 3,50 g de cis-cyano-2-méthoxycarbonyl-1 (p-tolyl)-1 cyclopropane sous forme de cristaux incolores ; F. 88-91°C.

- A une solution de 2,15 g du cyanoester dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre à 0°C, on ajoute 7,5 ml de borane 1M dans le
- 15 tétrahydrofurane. On porte cette solution à reflux pendant 30 mn, puis on la maintient à la température ordinaire pendant 2 h. On ajoute à la solution refroidie 10 ml d'acide chlorhydrique 6N et on chauffe la solution au bain-marie bouillant pendant 15 mn, puis on évapore. On extrait le résidu par le dichlorométhane et on évapore la solution pour obtenir la
- 20 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexanone-2 sous forme d'une huile incolore présentant une absorption dans l'infrarouge à 5,90  $\mu$ m.

EXEMPLE 52Préparation du chlorhydrate de méthyl-2 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

- On reprend le procédé de M. Takeda et col., Chem. Pharm.
- 25 Bull., 24, 2312 (1976) pour faire réagir la (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexanone-2 avec le méthyl-lithium, puis le borohydrure de sodium. Décompose l'excès de réactifs avec du méthanol, puis on ajoute de l'acide chlorhydrique 1N, puis de l'hydroxyde de sodium 1N et on évapore la solution pour obtenir un résidu qu'on dissout dans l'éther. On sèche cette solution sur sulfate de
- 30 sodium, on filtre et on ajoute au filtrat de l'acide chlorhydrique anhydre. On filtre la suspension pour obtenir le chlorhydrate de méthyl-2 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

EXEMPLE 53Préparation du (p-chlorophényl)-1 éthyl-4 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

- 35 A 4,43 g de (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 100 ml d'éther, on ajoute 16,4 ml de bromure d'éthylmagnésium 2M. On laisse le mélange reposer à la température ordinaire pendant 18 h, puis on le



combine à de l'eau. On sèche la solution étherée sur sulfate de sodium et on évapore pour obtenir 4,05 g d'un semi-solide rose. On cristallise dans l'éther et l'hexane pour obtenir la (p-chlorophényl)-1 éthyl-4 hydroxy-4 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexanone-2 sous forme de cristaux incolores ; F. 154-157°C.

5 On évapore la liqueur mère de la cristallisation ci-dessus pour obtenir la (p-chlorophényl)-1 éthyl-4 hydroxy-4 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexanone-2 sous forme de cristaux incolores ; F. 117-124°C.

On réduit les hydroxylactames, F. 117-124°C et 154-157°C, avec le borohydrure de sodium dans le méthanol pour obtenir les (p-chloro-phényl)-1 éthyl-4 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane épimères.

#### EXEMPLE 54

##### Préparation du chlorhydrate de (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

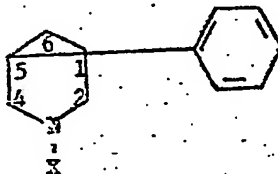
On chauffe dans le benzène pendant environ 50 h un mélange de (p-tolyl)-3 A 3-pyrroline, d'iodure de méthylène et de poudre de cuivre dans un rapport molaire de 1/2/4. On filtre et on évapore la solution pour obtenir la (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

Bien entendu, diverses modifications peuvent être apportées par l'homme de l'art aux dispositifs ou procédés qui viennent d'être décrits indépendamment à titre d'exemples non limitatifs sans sortir du cadre de l'invention.



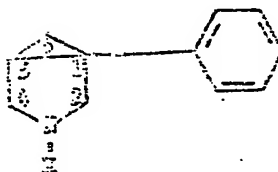
## REVENDICATIONS

1. Composés optiquement actifs, caractérisés en ce qu'ils ont pour formule :



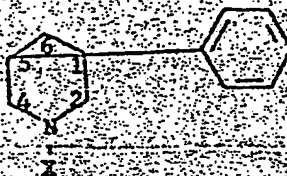
- où le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle en  $C_1-C_5$  à chaîne droite ou monoramifiée, alcoxy en  $C_1-C_3$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_8$ , un fragment de formule  $C_nH_{2n}R_1$ , où n est un nombre entier de 1 à 3, et  $R_1$  représente un radical phényle ou p-fluorobenzoyl ; leur mélange racémique, leur image spéculaire et leurs sels non toxiques convenant en pharmacie.

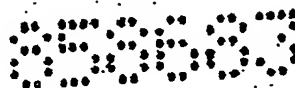
2. Composés optiquement actifs, caractérisés en ce qu'ils ont pour formule :



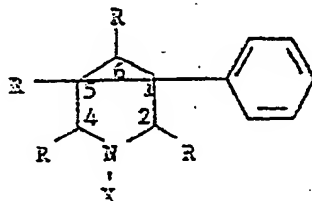
- où le fragment phényle est mono- ou disubstitué par un radical phényle, halogénophényle, alcoylophényle en  $C_1-C_6$  ou cycloalkyle en  $C_3-C_6$ , X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1-C_8$  à chaîne droite ou un fragment de formule  $C_nH_{2n}R_1$ , où n est égal à 1, 2 ou 3, et  $R_1$  représente un radical halogénophényle, bis-halogénophényle ou aminophényle ; leur mélange racémique, leur image spéculaire et leurs sels non toxiques convenant en pharmacie.

3. Composés optiquement actifs, caractérisés en ce qu'ils ont pour formule :

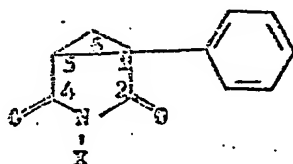




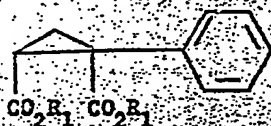
- où le fragment phényle est mono- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle en  $C_1-C_6$  à chaîne droite, alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; X représente un radical cycloalkyl( $C_3-C_6$ )méthyle, alcényle en  $C_3-C_6$  ou alcynyle en  $C_3-C_6$  ; leur mélange racémique, leur image spéculaire et leurs sels non toxiques convenant en pharmacie.
4. Composés optiquement actifs, caractérisés en ce qu'ils ont pour formule :



- où le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle en  $C_1-C_6$  à chaîne droite, alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_8$ , ou un fragment de formule  $C_nH_{2n+1}$ , où n est égal à 1, 2 ou 3, et  $R_1$  représente un radical phényle ou p-alkoxyphényle ; R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1-C_6$  ; pour viscosité qu'au moins un des symboles R représente un radical alkyle en  $C_1-C_6$  ; leur mélange racémique, leur image spéculaire et leurs sels non toxiques convenant en pharmacie.
5. Composés optiquement actifs, caractérisés en ce qu'ils ont pour formule :



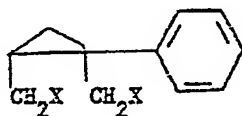
- où le fragment phényle est monosubstitué par un radical alkyle en  $C_1-C_6$  ; et X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1-C_6$ .
6. Composés optiquement actifs, caractérisés en ce qu'ils ont pour formule :



- où le fragment phényle est nonsubstitué par un radical alkyle en  $C_1-C_6$  ; et  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1-C_6$ .



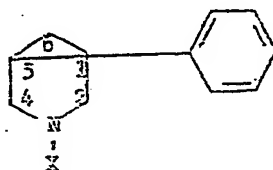
7. Composés optiquement actifs, caractérisés en ce qu'ils ont pour formule :



- 5 où le fragment phényle est monosubstitué par un radical halogéno, un radical alkyle en  $C_1-C_6$  à chaîne droite, alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; et X représente un fragment labile électro-négatif.

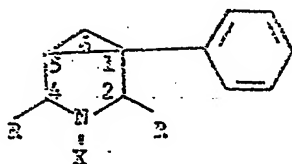
8. Procédé pour préparer un composé optiquement actif de formule :

10



- 15 où le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle en  $C_1-C_5$  à chaîne droite ou monoramifiée, alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; et X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1-C_8$  à chaîne droite, ou un fragment de formule  $C_nH_{2n}R_1$ , où n est égal à 1, 2 ou 3, et  $R_1$  représente un radical phényle ou p-fluorobenzoylo ; caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule :

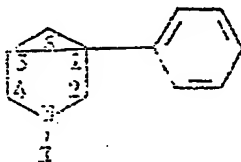
25



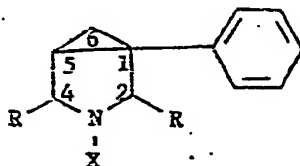
- 30 où le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle en  $C_1-C_5$  à chaîne droite ou monoramifiée, alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle à chaîne droite en  $C_1-C_8$  ou un fragment de formule  $C_nH_{2n}R_1$  où n est égal à 1, 2 ou 3, et  $R_1$  représente un radical phényle ou p-fluorobenzoylo ; et R représente un atome d'hydrogène ou un atome d'oxygène, sous réserve qu'au moins un des symboles R représente un atome d'oxygène ; avec un agent réducteur de type hydrure dans un solvant aprotique inerte à une température d'environ -70 à environ 125°C.



9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'agent réducteur de type hydrure est choisi parmi l'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium, l'hydrure de lithium et d'aluminium et le diborane ; le solvant aprotique inerte est choisi parmi le benzène, le tétrahydrofurane, l'éther et le toluène ; et la température est comprise entre environ 0 et environ 120°C.
10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'agent réducteur de type hydrure est l'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium, le solvant aprotique inerte est le benzène et la température est comprise entre environ 25 et environ 80°C.
11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le composé optiquement actif est le (+) (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.
12. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le composé optiquement actif est le (-) (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.
13. Procédé pour préparer un composé optiquement actif de formule :



- où le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle en  $C_1-C_5$  à chaîne droite ou monoramifiée, alcoxy en  $C_1-C_5$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1-C_8$  à chaîne droite ou un fragment de formule  $C_nH_{2n}R_1$ , où n est égal à 1, 2 ou 3, et  $R_1$  représente un radical phényle ou p-fluorobenzoyl ; caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule :

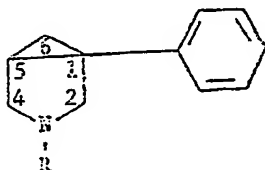


- où le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un radical halogéno, un radical alkyle en  $C_1-C_5$  à chaîne droite ou monoramifiée, alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1-C_8$  à chaîne droite

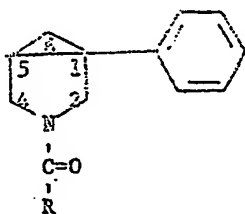
ou un fragment de formule  $C_nH_{2n-1}R_1$  où n est un nombre entier de 1 à 3, et  $R_1$  représente un radical phényle ou p-fluorobenzoyle ; et R représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, sous réserve qu'au moins un des symboles R représente un radical hydroxy ; avec un agent réducteur de type hydrure dans un solvant aprotique inerte, à une température d'environ -70 à environ 125°C.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'on choisit l'agent réducteur de type hydrure parmi l'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium, l'hydrure de lithium et d'aluminium et le diborane ; on choisit le solvant aprotique inerte parmi le benzène, le tétrahydrofuranne, l'éther et le toluène et la température est comprise entre environ 0 et environ 120°C.

15. Procédé pour préparer un composé optiquement actif de formule :

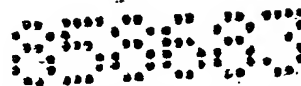


où le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle en  $C_1-C_5$  à chaîne droite ou monoramifiée, alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; et R représente un radical cycloalkyle en  $C_3-C_6$  ou phényle ; caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule :



où le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle en  $C_1-C_5$  à chaîne droite ou monoramifiée, alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; et R représente un radical cycloalkyle en  $C_3-C_6$  ou phényle ; avec un agent réducteur de type hydrure dans un solvant aprotique inerte, à une température d'environ -70 à environ 125°C.

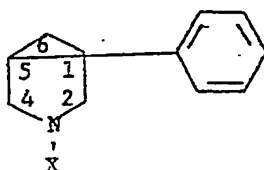




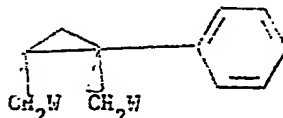
16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'on choisit l'agent réducteur de type hydrure parmi l'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium, l'hydrure de lithium et d'aluminium et le diborane ; on choisit le solvant aprotique inerte parmi le benzène, la tétrahydrofuranne, l'éther et le toluène et la température est comprise entre environ 0 et environ 120°C.

17. Procédé pour préparer un composé optiquement actif de formule :

10

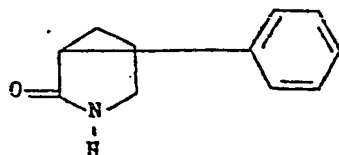


- où le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle en  $C_1-C_5$  à chaîne droite ou monoramifiée, alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; et X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1-C_8$  à chaîne droite ou un fragment de formule  $C_nH_{2n+1}R_1$ , où n est un nombre entier de 1 à 3, et  $R_1$  représente un radical phényle ou p-fluorobenzoyl ; caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule :

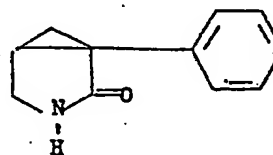


- où W représente un groupe labile choisi parmi les radicaux bromure, chlorure, iode, méthanesulfonyloxy et p-toluènesulfonyloxy ; avec le sel ou un composé de formule  $XNH_2$ , où X a la même définition que précédemment, dans un solvant approprié, en présence d'un accepteur d'acide et à une température d'environ 0 à environ 150°C.

18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'on choisit le solvant approprié parmi un alcool en  $C_1-C_6$  et on choisit l'accepteur d'acide parmi le carbonate de sodium et l'éthyl-diisopropylamine.
19. Composés optiquement actifs, caractérisés en ce qu'ils correspondent aux formules :

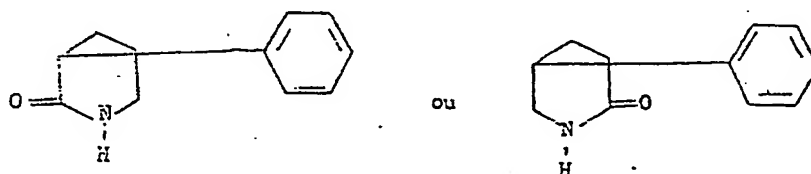


et



où le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle en  $C_1-C_6$  à chaîne droite, alcoxy en  $C_1-C_6$ , nitro, amino, trifluorométhyle, acétamido ou hydroxy ; leur mélange racémique et leur image spéculaire.

- 5 20. Composé optiquement actif selon la revendication 19, caractérisé en ce qu'il consiste en la (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexanone-2.
21. Composé optiquement actif selon la revendication 19, caractérisé en ce qu'il consiste en la (p-tolyl) aza-3 bicyclo[3.1.0]hexanone-4
- 10 22. Procédé pour préparer un composé optiquement actif de formules :



- où le fragment phényle est non substitué, mono- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle en  $C_1-C_6$  à chaîne droite, alcoxy en  $C_1-C_6$ , nitro, amino, trifluorométhyle, acétamido ou hydroxy ; leur mélange racémique et leur image spéculaire ; caractérisé en ce qu'il consiste à réduire un ester cyclophénylique de formules :

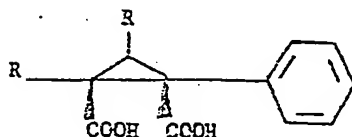


- où le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué comme précédemment défini et R représente un radical alkyle en  $C_1-C_6$ , avec un agent réducteur approprié, dans un solvant, à une température d'environ 0 à environ  $60^\circ C$ , pendant environ 1 à 3 h ; et à faire réagir le produit de réduction intermédiaire avec un acide minéral.

23. Procédé selon la revendication 22, caractérisé en ce que l'agent réducteur approprié est le diborane, le solvant est le tétrahydrofurane et l'acide minéral est l'acide chlorhydrique 6N.

24.

Procédé pour désosbler un composé de formule :



- 5 où R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1-C_6$  et le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un atome d'hydrogène, un radical halogéno, alkyle en  $C_1-C_6$ , alcoxy en  $C_1-C_6$ , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy, en les isomères (+) et (-), caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir ce composé avec une
- 10 (+) ou (-)  $\alpha$ (naphtyl-1)éthylamine dans un solvant organique, pour produire un solide, recueillir ce solide, le mettre en suspension dans l'eau, alcaliniser, extraire par l'éther et acidifier.
25. Procédé selon la revendication 24, caractérisé en ce que le solvant organique est le tétrahydrofuranne.
- 15 26. Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que le composé est l'acide (+) cis(p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2.
27. Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que le composé est l'acide (-) cis(p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2.
28. Nouveaux médicaments utiles notamment comme analgésiques, caractérisés en ce qu'ils consistent en un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
29. Compositions thérapeutiques, caractérisées en ce qu'elles comprennent comme ingrédient actif l'un au moins des médicaments selon la revendication 28.
30. Formes pharmaceutiques d'administration des compositions selon la revendication 29, caractérisées en ce qu'elles conviennent à l'administration par voie orale ou parentérale.

BRUXELLES, le 14.9.1977  
 P. Pour American Cyanamid  
Company  
 P. Pour BUREAU VANDER HAEGHEN

*Mr J*

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**